

POLITECNICO DI TORINO
Dipartimento di Scienze Matematiche "G.L. Lagrange" (DISMA), Torino,
Italia

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Matematica
Orientamento Modelli Matematici e Simulazioni Numeriche
Codice Classe LM-44 (DM270): Modellistica matematico-fisica per l'ingegneria

Tesi di Laurea Magistrale

**Sviluppo e analisi di modelli matematici discreti e continui per lo studio
delle interazioni tra viroterapia oncolitica e risposta immunitaria**



Relatore

Prof. Marcello Edoardo Delitala

Co-relatore/relatore esterno

Dr. David Morselli (University College London, UK)

Candidato

Pasquale Lotito s289513

Anno Accademico 2024-2025
Sessione di Laurea Novembre 2025

Sommario

Il presente lavoro sviluppa e analizza una famiglia coerente di modelli matematici discreti e continui finalizzati a descrivere l'interazione fra cellule tumorali, chemoattrattanti, componenti del sistema immunitario e virus oncolitici. L'elaborato integra formulazioni agent-based, equazioni alle derivate parziali e riduzioni spazialmente omogenee (ODE), con l'obiettivo di fornire un quadro teorico e numerico capace di indagare sia proprietà qualitative (stabilità, biforcazioni, onde viaggianti) sia fenomeni emergenti legati all'eterogeneità spaziale e alla natura soglia-dipendente dei processi immunitari e infettivi. Metodologicamente, il lavoro propone (i) la costruzione e la giustificazione formale di modelli agent-based che catturano mobilità, chemotassi e interazioni locali; (ii) la derivazione sistematica del corrispondente modello continuo e delle relative riduzioni ODE; (iii) analisi analitiche di stabilità e diagrammi di biforcazione; (iv) studi numerici estesi implementati in ambiente MATLAB per la caratterizzazione spazio-temporale di fronti di invasione, per il confronto discreto-continuo e per l'esplorazione parametrica di scenari di esclusione immunitaria. I risultati principali evidenziano l'esistenza di soglie critiche della sorgente immunitaria che determinano la transizione fra regimi di persistenza tumorale e di eradicazione, la sensibilità del sistema a meccanismi di esclusione immunitaria modelizzati tramite una soglia di mobilità (w_{max}) e all'entità dell'inflow vascolare, nonché l'emergere di equilibri multipli e dinamiche oscillanti in presenza di infezione virale. Il confronto tra i casi di "assenza di ostacolo all'infiltrazione immunitaria" ed i corrispettivi casi "introduzione di ostacoli all'infiltrazione immunitaria" mette in luce caratteristiche rilevanti nelle regioni soglia-dipendenti, con implicazioni dirette per la predittività dei modelli. Le conclusioni sottolineano il valore predittivo di un framework multiscala per progettare e ottimizzare strategie terapeutiche combinate e indicano come priorità future l'estensione a domini 2D/3D, la calibrazione sperimentale dei parametri e lo studio di protocolli terapeutici ottimali.

Parole chiave: modellistica multiscala; vioterapia oncolitica; chemotassi; esclusione immunitaria; biforcazione; agent-based vs PDE.

Lista di acronimi/abbreviazioni

- 1D:** One-Dimensional
- 2D:** Two-Dimensional
- 3D:** Three-Dimensional
- CD3:** Cluster of Differentiation 3
- CD8⁺:** Cluster of Differentiation 8 Positive
- CD28:** Cluster of Differentiation 28
- CAR:** Chimeric Antigen Receptor T
- CAR-T:** Chimeric Antigen Receptor T cells
- TME:** Tumour MicroEnvironment
- DNA:** DeoxyriboNucleic Acid
- MHC:** Major Histocompatibility
- MHC-I:** Major Histocompatibility class I
- pMHC:** peptide Major Histocompatibility
- pMHC-I:** peptide Major Histocompatibility class I
- NH:** Secondary Amino Group
- TGF- β :** Transforming Growth Factor-beta
- IL-1 β :** Interleukin-1 beta
- IL-6:** Interleukin-6
- IL-8:** Interleukin-8
- IL-10:** Interleukin-10
- IL-12:** Interleukin-12
- IL-15:** Interleukin-15
- IL-18:** Interleukin-18
- PD-L1:** Programmed death-Ligand 1

PD-1: Programmed death-1
aPD-1: anti-Programmed cell death protein-1
CTL: Cytotoxic T-Lymphocyte
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
LAG-3: Lymphocyte-Activation Gene 3
MDSCs: Myeloid-Derived Suppressor Cells
Th1: T-helper 1
T-reg: T regulatory cells
TCR: T Cell Receptor
TAMs: Tumor-Associated Macrophages
CCL2: C-C Motif Chemokine Ligand 2
CCL4: C-C Motif Chemokine Ligand 4
CCL9: C-C Motif Chemokine Ligand 9
CCL10: C-C Motif Chemokine Ligand 10
CXCL9: C-X-C Motif Chemokine Ligand 9
CXCL10: C-X-C Motif Chemokine Ligand 10
CXCL12: C-X-C Motif Chemokine Ligand 12
CCR5: C-C Chemokine Receptor type 5
CXCR-3: C-X-C Chemokine Receptor type 3
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
TAAs: Tumor-Associated Antigens
RNA: Ribonucleic acid
B: B cells
G: Granulocytes
T: T cells
NK: Natural Killer cells
OV: Oncolytic Virotherapy
APC: Antigen-Presenting Cells
HLA: Human Leukocyte
HLA-E: Human Leukocyte Antigen E
HLA-F: Human Leukocyte Antigen F
HLA-G: Human Leukocyte Antigen G
BiTE: Bispecific T-cell Engager
B7.1: Co-stimulatory molecule type 7, version 1
B7.2: Co-stimulatory molecule type 7, version 2
TNF: Tumor Necrosis Factor
TNF α : Tumor Necrosis Factor-alpha
TRAIL: TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
CTL: Cytotoxic T Lymphocyte
ODE: Ordinary Differential Equation
PDE: Partial Differential Equation
PIDE: Partial Integro-Differential Equation
ABM: Agent-Based Models
Fisher-KPP: Fisher-Kolmogorov-Petrovsky-Piskunov equation
IMEX: IMplicit-EXplicit method(s)
FTCS: Forward Time-Central Space
HB: Hopf Bifurcations
RH: Routh-Hurwitz
MATLAB: Matrix Laboratory

Tabella grandezze introdotte nella dissertazione

grandezza	descrizione	dimensioni	unità'
t	Variabile indipendente tempo	[T]	h^1
t_1, t_2	Istanti di tempo	[T]	h^2
x	Coordinata spaziale 1D	[L]	mm
x_f	Posizione fronte d'onda (regressione) ³	[L]	mm
x_c	Baricentro (centro di massa) ⁴	[L]	mm
x_1, x_2	Posizioni 1D	[L]	mm
x^*	Punto fissato attraversato dal fronte ⁵	[L]	mm
u	Densità cellule tumorali non infette	[L^{-1}] ⁶	$\frac{cellule}{mm}^7$
u_s	Stato precursore davanti al fronte tumorale ⁸⁹	[L^{-1}]	$\frac{cellule}{mm}$
i_s	Stato precursore davanti al fronte tumorale ¹⁰¹¹	[L^{-1}]	$\frac{cellule}{mm}$
z_s	Stato precursore davanti al fronte immunitario ¹²	[L^{-1}]	$\frac{cellule}{mm}$
i	Densità cellule tumorali infette	[L^{-1}] ¹³	$\frac{cellule}{mm}^{14}$
i_{thr}	Densità soglia cellule tumorali infette	[L^{-1}]	$\frac{cellule}{mm}$
z	Densità cellule immunitarie	[L^{-1}] ¹⁵	$\frac{cellule}{mm}^{16}$
ρ	Densità cellule tumorali totali (infette + non infette)	[L^{-1}]	$\frac{cellule}{mm}$
ϕ	Concentrazione chemoattrattante	[ML^{-1}]	$\frac{\mu g}{mm}$
w	Densità popolazione (strutturata)	[]	individui
\tilde{w}	Densità popolazione (non strutturata)	[L^{-1}]	$\frac{cellule}{mm}$
s	Indice genetico (normalizzato)	[]	-
D_s	Coefficiente di diffusione (popolazione strutturata)	[T^{-1}]	$\frac{1}{h}$
D_{ns}	Coefficiente diffusione (popolazione non strutturata)	[$L^2 T^{-1}$]	$\frac{mm^2}{h}$
v	Densità totale (popolazione strutturata)	[]	individui
R	Tasso di crescita (popolazione strutturata) ¹⁷	[T^{-1}]	$\frac{1}{h}$
R_{loc}	Tasso crescita locale (popolazione strutturata)	[T^{-1}]	$\frac{1}{h}$

¹oppure, in alcune simulazioni MATLAB, [giorni]

²oppure, in alcune simulazioni MATLAB, [giorni]

³quando si parla di stima numerica della velocità dell'onda nel caso di infezione

⁴quando si parla di stima numerica della velocità dell'onda nel caso di infezione

⁵per la proiezione (u, i) nel contesto della dinamica locale dello spazio delle fasi

⁶Nella trattazione del modello ODE, la dimensione è []

⁷Nella trattazione del modello ODE, l'unità di misura è [cellule] o, in alcune simulazioni MATLAB, [milioni di cellule]

⁸non infetto

⁹nel contesto dell'analisi simulativa di onde viaggianti

¹⁰infetto

¹¹nel contesto dell'analisi simulativa di onde viaggianti

¹²nel contesto dell'analisi simulativa di onde viaggianti

¹³Nella trattazione del modello ODE, la dimensione è []

¹⁴Nella trattazione del modello ODE, l'unità di misura è [cellule]

¹⁵Nella trattazione del modello ODE, la dimensione è []

¹⁶Nella trattazione del modello ODE, l'unità di misura è [cellule] o, in alcune simulazioni MATLAB, [milioni di cellule]

¹⁷fitness landscape

r	Tasso intrinseco di proliferazione ¹⁸	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
κ	Coefficiente di competizione ¹⁹	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h \text{ individui}}$
C	Capacità di carico ²⁰ (popolazione strutturata)	$[]$	individui
η	Parametro regolante intensità selezione stabilizzante	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
μ	Fenotipo "bersaglio"	$[]$	—
a	Fitness massimo ²¹	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
b	Coefficiente selezione stabilizzante	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
O	Concentrazione ossigeno	$[]$	$—^{22}$
β	Tasso di infezione	$[T^{-1}]$ ²³	$\frac{1}{h}^{24}$
F	Funzione di infezione	$[]$	$—^{25}$
ϵ	Grandezza evitante singolarità ²⁶	$[L^{-1}]$	$\frac{\text{cellule}}{\text{mm}}$
q	Tasso degradazione cellule tumorali infette	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
H_u	Funzione degradazione cellule tumorali ²⁷	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
H_z	Funzione inibizione del tumore	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
H_i	Funzione degradazione cellule tumorali ²⁸	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
Z_j^n	Numero cellule immunitarie ²⁹	$[]$	cellule
U_j^n	Numero cellule tumorali non infette ³⁰	$[]$	cellule
I_j^n	Numero cellule tumorali infette ³¹	$[]$	cellule
I_h^n	Numero cellule tumorali infette ³²	$[]$	cellule
τ	Passo di discretizzazione temporale	$[T]$	h
δ	Passo di discretizzazione spaziale	$[L]$	mm
z_j^n	Densità cellule immunitarie ³³	$[L^{-1}]$	$\frac{\text{cellule}}{\text{mm}}$
u_j^n	Densità cellule tumorali non infette ³⁴	$[L^{-1}]$	$\frac{\text{mm}}{\text{cellule}}$
i_j^n	Densità cellule tumorali infette ³⁵	$[L^{-1}]$	$\frac{\text{mm}}{\text{cellule}}$
ρ_j^n	Densità totale cellule tumorali ³⁶	$[L^{-1}]$	$\frac{\text{mm}}{\text{mm}}$

¹⁸della popolazione strutturata

¹⁹misura intensità della competizione

²⁰carrying capacity

²¹in base alla concentrazione di ossigeno

²²trattata come variabile adimensionale o normalizzata

²³Nel caso densità-dipendente: $[LT^{-1}]$

²⁴Nel caso densità-dipendente $\frac{\text{mm}}{\text{cellule} h}$

²⁵nel caso density-dependent: $[L^{-1}]$, ovvero $[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}}]$

²⁶in assenza di popolazioni

²⁷non infette

²⁸infette

²⁹nel nodo x_i al tempo t_n

³⁰nel nodo x_i al tempo t_n

³¹nel nodo x_i al tempo t_n

³²nel nodo x_h al tempo t_n

³³nel nodo x_i al tempo t_n

³⁴nel nodo x_i al tempo t_n

³⁵nel nodo x_i al tempo t_n

³⁶nel nodo x_i al tempo t_n

ϕ_j^n	Concentrazione chemoattrattante ³⁷	$[ML^{-1}]$	$\frac{\mu g}{mm}$
$F_{j \rightarrow j \pm 1}^n$	Probabilità di migrazione cellulare ³⁸	\square	—
P	Pressione omeostatica	$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$
θ_u	Parametro adimensionale ³⁹	\square	—
θ_i	Parametro adimensionale ⁴⁰	\square	—
θ	Parametro adimensionale ⁴¹	\square	—
G	Crescita logistica ⁴²	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
p	Tasso di proliferazione tumorale	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
K	Capacità di carico (carrying capacity) ^{43 44}	$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$ ⁴⁵
ζ	Tasso di eliminazione tumorale ⁴⁶	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
γ_ϕ	Tasso di produzione chemoattrattante ⁴⁷	$[LT^{-1}]$	$\frac{mm}{h cellule}$
$\phi^* = \phi_{max}$	Limite massimo concentrazione chemoattrattante	$[ML^{-1}]$	$\frac{\mu g}{mm}$
q_ϕ	Tasso di decadimento del chemoattrattante	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
D_ϕ	Coefficiente di diffusione del chemoattrattante	$[L^2 T^{-1}]$	$\frac{mm^2}{h}$
S_0	Tasso di afflusso di base ⁴⁸	$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm h}$
S_j^n	Tasso di afflusso ⁴⁹	$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{mm h}{cellule}$
S	Funzione modellante fonte esterna cellule immunitarie	$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm h}$
A	Funzione di reclutamento delle cellule immunitarie ⁵⁰	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
θ_z, ν	Parametri adimensionali ⁵¹	\square	—
q_z	Tasso di mortalità cellule immunitarie	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
Φ		$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$
Ψ		$[L^{-1}]$	$\frac{mm}{cellule}$
H_1		$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm h}$
H_2		$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm h}$
H_3		$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm h}$
\tilde{D}		$[L^2 T^{-1}]$	$\frac{mm^2}{h}$
Ξ		$[L^{-1}]$	$\frac{mm}{cellule}$
Ξ_1		$[L^{-1}]$	$\frac{mm}{cellule}$
Ξ_2		$[L^{-1}]$	$\frac{mm}{cellule}$

³⁷nel nodo x_i al tempo t_n

³⁸dal nodo di indice j a quello di indice $j \pm 1$

³⁹riguardo la probabilità di migrazione delle cellule tumorali non infette

⁴⁰riguardo la probabilità di migrazione delle cellule tumorali infette

⁴¹riguardo la probabilità di migrazione delle cellule tumorali

⁴²delle cellule tumorali non infette

⁴³riguardo le cellule tumorali non infette

⁴⁴Nella trattazione del modello ODE []

⁴⁵Nella trattazione del modello ODE [*cellule*] o, in alcune simulazioni MATLAB, [*milioni di cellule*]

⁴⁶da parte del sistema immunitario

⁴⁷dovuto alle cellule tumorali non infette

⁴⁸modella fonte esterna di cellule immunitarie

⁴⁹nel nodo x_i al tempo t_n

⁵⁰grazie alle interazioni con il tumore

⁵¹legati al moto delle cellule immunitarie

$D = D_u$	Coefficiente diffusione cellule tumorali ⁵²	$[L^2 T^{-1}]$	$\frac{mm^2}{h}$ ⁵³
$D = D_i$	Coefficiente diffusione cellule tumorali ⁵⁴	$[L^2 T^{-1}]$	$\frac{mm^2}{h}$
D_z	Coefficiente diffusione cellule immunitarie	$[L^2 T^{-1}]$	$\frac{mm^2}{h}$ ⁵⁵
$\chi = \nu \tilde{D}$		$[L^2 T^{-1}]$	$\frac{mm^2}{h}$
$F_{j \leftrightarrow j \pm 1}^n$		[]	-
S_z	Tasso di afflusso cellule immunitarie	$[L^{-1} T^{-1}]$ ⁵⁶	$\frac{cellule}{mm h}$ ⁵⁷
S_z^*	Tasso di afflusso soglia cellule immunitarie	$[L^{-1} T^{-1}]$ ⁵⁸	$\frac{cellule}{mm h}$ ⁵⁹
ξ	Variabile onda viaggiante	[L]	mm
U	Profilo spaziale stazionario di u	$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$
I	Profilo spaziale stazionario di i	$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$
Z	Profilo spaziale stazionario di z	$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$
c	Velocità dell'onda ⁶⁰	$[LT^{-1}]$	$\frac{mm}{h}$
c_{min}	Velocità minima dell'onda ⁶¹	$[LT^{-1}]$	$\frac{mm}{h}$
c_{num}	Velocità misurata dell'onda ⁶²⁶³	$[LT^{-1}]$	$\frac{mm}{h}$
u^*	Densità cellule tumorali ⁶⁴ all'equilibrio	[]	$cellule$ ⁶⁵
z^*	Densità cellule immunitarie all'equilibrio	[]	$cellule$ ⁶⁶
i^*	Densità cellule tumorali ⁶⁷ all'equilibrio	[]	$cellule$
α	Tasso di reclutamento immunitario ⁶⁸	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
α_ϕ	Secrezione di chemoattrattori ⁶⁹	$[LT^{-1}]$	$\frac{mm}{h cellule}$
α_z	Tasso di afflusso cellule immunitarie ⁷⁰	$[L^{-1} T^{-1}]$	$\frac{1}{mm h}$
w_{max}	Massima densità tumorale tollerabile ⁷¹	$[L^{-1}]$	$\frac{cellule}{mm}$
ψ	Funzione di mobilità	[]	-

⁵²non infette

⁵³In alcune simulazioni MATLAB anche [$\frac{mm^2}{giorno}$]

⁵⁴infette

⁵⁵In alcune simulazioni MATLAB anche [$\frac{mm^2}{giorno}$]

⁵⁶Nella trattazione del modello ODE è $[T^{-1}]$

⁵⁷Nella trattazione del modello ODE [$\frac{cellule}{h}$] o, in alcune simulazioni MATLAB, [$\frac{milioni\ di\ cellule}{giorno}$]

⁵⁸Nella trattazione del modello ODE è $[T^{-1}]$

⁵⁹Nella trattazione del modello ODE [$\frac{cellule}{h}$] o, in alcune simulazioni MATLAB, [$\frac{milioni\ di\ cellule}{giorno}$]

⁶⁰o del fronte tumorale

⁶¹o del fronte tumorale

⁶²o del fronte tumorale

⁶³quando si parla di stima numerica della velocità dell'onda nel caso di infezione

⁶⁴non infette

⁶⁵In alcune simulazioni MATLAB anche [$milioni\ di\ cellule$]

⁶⁶In alcune simulazioni MATLAB anche [$milioni\ di\ cellule$]

⁶⁷infette

⁶⁸proporzionale ad i

⁶⁹da parte di cellule infette

⁷⁰dovuto all'infezione

⁷¹per l'infiltrazione immunitaria

e	Tasso di crescita locale ⁷²	$[T^{-1}]$	$\frac{1}{h}$
σ	Parametro adimensionale ⁷³	\square	—

M: dimensione della massa

L: dimensione della lunghezza

T: dimensione del tempo

h: ore

mm: millimetri

μg : microgrammi

$$1\mu = 10^{-6}$$

$$1m = 10^{-3}$$

Simbologia utilizzata nella dissertazione

simbolo	descrizione
$\partial_t, \frac{\partial}{\partial t}$	Derivata parziale del primo ordine rispetto al tempo
$\frac{d}{dt}, \dot{\cdot}$	Derivata totale del primo ordine rispetto al tempo
$\partial_{ss}^2, \frac{\partial^2}{\partial s^2}$	Derivata parziale del primo ordine rispetto ad s
$\partial_x, \frac{\partial}{\partial x}$	Derivata parziale del primo ordine rispetto ad x
$\partial_{xx}^2, \frac{\partial^2}{\partial x^2}$	Derivata parziale del secondo ordine rispetto ad x
$\cdot, \frac{\partial}{\partial \xi}$	Derivata parziale del primo ordine rispetto a ξ
$\cdot, \frac{\partial}{\partial \xi}$	Derivata parziale del secondo ordine rispetto a ξ
\int_Y	Integrale su un insieme Y
\int_Ω	Integrale su un insieme Ω
\int_0^L	Integrale su $[0, L]$
$:=$	Simbolo di definizione
\in	Simbolo di appartenenza
\Rightarrow	Simbolo di implicazione logica
\Leftrightarrow	Simbolo di coimplicazione logica
\rightarrow	Tendente a
\mathbb{R}	Insieme dei numeri reali
\mathbb{N}_0	Insieme dei numeri naturali (escluso lo zero)
\mathbb{Z}	Insieme dei numeri interi relativi
\subset	Simbolo di inclusione tra insiemi in senso stretto
\subseteq	Simbolo di inclusione tra insiemi in senso largo
$<$	Minore di
$<<$	Molto minore di
\leq	Minore o uguale di
$>$	Maggiore di
$j, j \pm 1, j \pm 1/2, h$	Indici di discretizzazione spaziale
$n, n + 1, k, k + 1$	Indici di discretizzazione temporale
x_j	Discretizzazione spaziale
t_n	Discretizzazione temporale

⁷²nel contesto dell'analisi simulativa di onde viaggianti nel caso di infezione

⁷³che definisce la densità soglia delle cellule tumorali infette

Π	Funzione liscia non decrescente
Π^{-1}	Inversa di Π
Ω	Dominio spaziale di interesse del fenomeno
$\mathbf{1}_\omega$	Funzione indicatrice su $\omega \subset \Omega$
\times	Prodotto cartesiano
C^2	Derivabile due volte con derivate prima e seconda continue
$\mathcal{O}(\cdot)$	Dell'ordine di \cdot
$\lambda_{1,2}, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_i, \lambda$	Autovalori
J	Matrice Jacobiana
det	Determinante
min	Minimo
max	Massimo
∞	Infinito
Re	Parte reale di
\approx	Circa uguale a
$\ \cdot\ $	Norma Euclidea di \cdot
a_1, a_2, a_3	Coefficienti polinomio caratteristico
tr	Traccia

Ringraziamenti

Desidero esprimere la mia più profonda gratitudine al Prof. Marcello Edoardo Delitala e al Dr. David Morselli per l'inestimabile guida scientifica, la costante disponibilità e il sostegno intellettuale che hanno reso possibile lo sviluppo di questo lavoro. Il Prof. Delitala, con la sua visione matematica rigorosa e la sua capacità di coniugare formalizzazione teorica e interpretazione biologica, ha rappresentato un punto di riferimento imprescindibile, fornendo stimoli e suggerimenti fondamentali in ogni fase della ricerca. Il Dr. Morselli ha contribuito con preziose osservazioni e con un approccio critico e costruttivo, orientando la riflessione verso un quadro più ampio e arricchendo il lavoro di prospettive originali. A entrambi va il mio più sincero ringraziamento per la fiducia accordata, per l'attenzione dedicata e per l'esempio di impegno accademico e umano che hanno saputo trasmettermi.

Indice

Elenco delle tabelle	15
Elenco delle figure	16
I Prima Parte: aspetti generali	21
1 Introduzione	23
1.1 Motivazioni scientifiche e contesto	23
1.2 Obiettivo della tesi	23
1.3 Approccio metodologico	24
1.4 Struttura della tesi	24
1.5 Contributo alla tesi	25
1.6 Riferimenti alla letteratura	26
2 Contesto biologico	29
2.1 Introduzione al microambiente tumorale	29
2.2 Biologia delle cellule tumorali	29
2.3 Il sistema immunitario e la risposta antitumorale	29
2.4 Meccanismi di evasione immunitaria	30
2.5 Chemoattrattanti e segnali chimici	31
2.6 Viroterapia oncolitica: principi e potenziale	31
2.7 Motivazione biologica alla modellazione matematica	31
3 Modellizzazione matematica della viroterapia oncolitica: strutture analitiche e complessità biologiche	37
3.1 Preliminari	37
3.2 Considerazioni introduttive sulla modellistica matematica applicata alle scienze biologiche	37
3.2.1 Il caso locale: riduzione della PIDE (3.1) alla PDE di tipo Fisher–KPP	39
3.3 Analisi teorica della viroterapia oncolitica in un contesto privo di risposta immunitaria	39
3.4 Approcci matematici per lo studio delle interazioni tra tumori, risposta immunitaria e viroterapia oncolitica	41
3.4.1 Modello ODE senza virus	41
3.4.2 Modello ODE completo con virus	42
3.5 Modelli matematici dell’ipossia e del suo impatto sull’efficacia delle terapie oncologiche	43
3.5.1 Modelli per lo sviluppo tumorale in ipossia	43
3.5.2 Effetti su terapie	43
II Seconda parte: dinamica in assenza di terapia vironcolitica	45
4 Il modello matematico in assenza di terapia vironcolitica	47
4.1 Interazione tra il sistema immunitario e le cellule tumorali in assenza di virus oncolitici	47
4.1.1 Modello ad agenti	47
4.1.2 Derivazione formale del corrispondente modello continuo	51

4.1.3	Riepilogo del modello continuo	56
4.1.4	Modello ODE associato e analisi di stabilità/instabilità	57
4.1.5	Estensione: analisi teorica di onde viaggianti nel modello senza infezione	61
5	Analisi qualitativa e discussione dei risultati numerici	63
5.1	Analisi di stabilità/instabilità nel caso di assenza di virus oncolitici	63
5.1.1	Diagramma di biforcazione rispetto a S_z	63
5.1.2	Simulazioni dinamiche: traiettorie temporali di $u(t)$ e $z(t)$	64
5.1.3	Ritratti di fase nel piano (u, z)	66
5.1.4	Conclusioni biologiche e implicazioni teoriche	66
5.2	Estensione: analisi simulativa di onde viaggianti nel modello senza infezione	67
5.2.1	Risultati osservati	67
5.2.2	Stima numerica della velocità dell'onda	67
5.2.3	Discussione biologica e implicazioni	68
5.2.4	Conclusioni	68
5.3	Analisi qualitativa e discussione dei risultati numerici di modelli ibridi	69
5.3.1	Struttura del modello e descrizione delle dinamiche	69
5.3.2	Dinamiche osservate e confronto tra modelli	70
5.3.3	Effetto della chemotassi e del chemoattrattante	70
5.3.4	Persistenza tumorale e dinamiche spaziali	70
5.3.5	Implicazioni biologiche e prospettive di estensione	70
6	Introduzione di un ostacolo alla migrazione delle cellule T: estensione del modello ibrido discreto-continuo in assenza di terapia vironcolitica	75
6.1	Contesto scientifico e motivazione biologica	76
6.2	Formalizzazione matematica del meccanismo di ostacolo	76
6.2.1	Esclusione immunitaria per mobilità decrescente	76
6.2.2	Limitazione dell'inflow da vasi	76
6.3	Implementazione nel codice MATLAB	77
6.3.1	Agenti: <code>c_agents_immune_oned.m</code>	77
6.3.2	PDE: <code>c_pde_immune_oned.m</code>	77
6.4	Effetti osservabili in simulazione	78
6.5	Analisi del parametro w_{max} : interpretazione biologica	78
6.6	Risultati e conclusioni	78
III	Terza parte: dinamica in presenza di terapia vironcolitica	95
7	Modello matematico nel caso di introduzione della terapia vironcolitica	97
7.1	Interazione tra il sistema immunitario e le cellule tumorali in presenza di virus oncolitici	97
7.1.1	Modello ad agenti	98
7.1.2	Corrispondente modello continuo	101
7.2	Riepilogo del modello continuo	103
7.2.1	Significato fisico/biologico dei termini aggiuntivi (rispetto al caso senza infezione)	103
7.2.2	Modello ODE associato e analisi di stabilità/instabilità	104
7.2.3	Estensione: analisi teorica di onde viaggianti nel modello con infezione	114
8	Analisi qualitativa nel caso di infezione	117
8.1	Analisi di stabilità/instabilità nel caso di interazione del sistema immunitario con infezione virale oncolitica	117
8.1.1	Diagramma di biforcazione	117
8.1.2	Simulazioni dinamiche: traiettorie temporali di $u(t)$, $i(t)$, $z(t)$	120
8.1.3	Ritratti di fase nello spazio (u, i, z)	125
8.1.4	Conclusioni biologiche ed implicazioni teoriche	126
8.2	Estensione: analisi simulativa di onde viaggianti nel modello con infezione	128
8.2.1	Risultati osservati	129
8.2.2	Stima numerica della velocità dell'onda	130
8.2.3	Discussione biologica ed implicazioni	131

8.2.4 Conclusioni	131
9 Modellizzazione e simulazione dell'interazione tra il sistema immunitario e l'infezione virale oncolitica in 1D: confronto tra approccio discreto e continuo	135
9.1 Introduzione	135
9.2 Contesto biologico e motivazioni del modello	135
9.3 Modelli matematici del capitolo 3 di [1]	135
9.3.1 Modello agent-based	136
9.3.2 Modello continuo (PDE)	136
9.3.3 Modello ODE	136
9.4 Struttura del codice MATLAB	136
9.5 Confronto dei risultati: agenti vs PDE	137
9.6 Comportamenti emergenti e fenomeni critici	137
9.7 Risultati e conclusioni	138
10 Modellizzazione dell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria nel contesto di viroterapia oncolitica: implementazione ibrida e analisi parametrica	141
10.1 Contesto scientifico e motivazione biologica	142
10.2 Formalizzazione matematica del meccanismo di ostacolo	142
10.3 Implementazione del codice MATLAB	142
10.4 Effetti osservabili in simulazione	143
10.5 Analisi del parametro w_{max} e dell'inflow: interpretazione biologica	143
10.6 Risultati e conclusioni	144
11 Viroterapia oncolitica con ostacolo all'infiltrazione immunitaria e dinamica tumorale guidata da pressione	161
11.1 Contesto scientifico e obiettivi	161
11.2 Architettura del modello e organizzazione del codice	162
11.3 Formalizzazione matematica delle dinamiche	162
11.3.1 Parte agent-based	162
11.3.2 Parte PDE (integrazione "tipo Fisher pressure", novità)	163
11.4 Coerenza biologica e numerica	163
11.5 Principali differenze rispetto al caso precedente	163
11.6 Note implementative e scelte numeriche	164
11.7 Implicazioni dinamiche attese e lettura comparativa	164
11.8 Validazione interna e diagnostiche	164
11.9 Risultati e conclusioni	165
IV Quarta parte: conclusioni	173
12 Capitolo conclusivo	175
12.1 Sintesi generale e obiettivi raggiunti	175
12.2 Risultati principali	175
12.2.1 Risultati analitici e dinamica ODE (assenza di infezione)	175
12.2.2 Dinamiche spaziali e onde viaggianti (PDE)	175
12.2.3 Modelli ibridi (agent-based vs PDE) e ruolo della chemotassi	176
12.2.4 Ostacolo all'infiltrazione immunitaria: w_{max} e inflow	176
12.2.5 Dinamica con infezione virale e interazione virus-tumore-immunità	176
12.3 Contributi scientifici e metodologici	176
12.4 Limiti del lavoro	177
12.5 Proposte e priorità per lavori futuri	177
12.6 Note sulla riproducibilità e sul materiale allegato	177
12.7 Conclusione finale	177

A Codici MATLAB	181
A.1 Caso di assenza di virus oncolitici	181
A.2 Caso di assenza di virus oncolitici con ostacolo all'infiltrazione immunitaria	190
A.3 Caso di presenza virus oncolitici	195
A.4 Caso di presenza di virus oncolitici con ostacolo all'infiltrazione immunitaria	221
A.5 Caso infezione con ostacolo e movimento cellulare dovuto a pressione	228
B Pseudocodici relativi ai codici MATLAB	233
B.1 Caso di assenza di virus oncolitici	233
B.2 Caso di assenza di virus oncolitici con ostacolo all'infiltrazione immunitaria	243
B.3 Caso di presenza di virus oncolitici	248
B.4 Caso di presenza di virus oncolitici con ostacolo all'infiltrazione immunitaria	278
B.5 Caso infezione con ostacolo e movimento cellulare dovuto a pressione	285
C Dettagli tecnici e precisazioni relativi le implementazioni MATLAB	291

Elenco delle tabelle

4.1	Classificazione degli equilibri del sistema senza infezione virale.	61
6.1	Confronto tra scenari di esclusione immunitaria variando w_{\max} e inflow.	91
7.1	Classificazione terzo equilibrio (infezione attiva).	114
7.2	Classificazione dei primi 2 equilibri del sistema. As.: Asintoticamente	114
9.1	Struttura modulare del codice MATLAB relativo alla simulazione dell'interazione tra sistema immunitario e viroterapia oncolitica (codice fornito dal correlatore di tesi ed implementante i modelli del capitolo 3 di [1]).	136
10.1	Confronto tra i quattro scenari simulati, al variare di w_{\max} e dell'inflow immunitario.	156
C.1	Parametri comuni utilizzati in tutti gli script ODE (assenza virus oncolitici).	291
C.2	Parametri aggiuntivi utilizzati nella simulazione PDE con onde viaggianti (assenza virus oncolitici).	291
C.3	Condizioni iniziali utilizzate nelle simulazioni ODE e PDE (assenza virus oncolitici).	291
C.4	Parametri numerici utilizzati nel modello ibrido senza infezione.	292
C.5	Parametri e variabili del modello ODE virus–tumore–immunità utilizzati nelle simulazioni (diagrammi di biforcazione, traiettorie dinamiche, ritratti di fase). Tutti i valori numerici corrispondono allo <i>scenario base</i> adottato nei codici MATLAB; ove non specificato, le unità sono coerenti con una configurazione spaziale omogenea (sistema ODE).	292
C.6	Parametri e variabili del modello reazione–diffusione virus–tumore–immunità (analisi di onde viaggianti). Tutti i valori numerici corrispondono allo <i>scenario base</i> adottato nei codici MATLAB per la simulazione 1D.	293
C.7	Parametri numerici utilizzati nel modello ibrido con infezione.	294

Elenco delle figure

2.4	<i>Meccanismi d'azione e strategie di ingegnerizzazione dei virus oncolitici nella terapia antitumorale.</i> I virus oncolitici sono in grado di replicarsi selettivamente all'interno delle cellule maligne, inducendo la morte delle cellule tumorali (a). Alcuni di essi possiedono intrinsecamente proprietà oncolitiche, mentre altri possono essere ingegnerizzati geneticamente per acquisire tale funzionalità a fini terapeutici. (b) Le principali strategie di ingegneria genetica applicate a questi virus includono i concetti di bersagliamento, attivazione e protezione. Il bersagliamento (targeting), ovvero la specificità nei confronti delle cellule tumorali, può essere potenziato sia a livello dell'ingresso virale (modificando i meccanismi di attacco ai recettori cellulari) sia a livello post-ingresso, attraverso l'impiego di promotori tumorali-specifici o sequenze bersaglio per microRNA nei geni virali essenziali. Il termine arming (attivazione) si riferisce all'inserimento di transgeni terapeutici nel genoma virale, i quali vengono espressi selettivamente nel sito di replicazione virale, cioè all'interno del tessuto tumorale. Infine, con shielding (protezione) si intendono le strategie volte a eludere la risposta immunitaria antivirale precoce, in particolare attraverso la protezione contro la neutralizzazione da parte di anticorpi circolanti. (c) I virus oncolitici esercitano la loro azione attraverso molteplici meccanismi: oltre all'effetto diretto di lisi delle cellule tumorali, possono anche svolgere attività antiproliferative, antiangiogeniche e di attivazione immunitaria. La replicazione virale nel contesto tumorale induce un processo infiammatorio acuto che favorisce il reclutamento di cellule immunitarie e l'esposizione di antigeni tumorali, stimolando così una risposta immunitaria antitumorale. Tra le cellule immunitarie attivate in seguito alla viroterapia si annoverano i linfociti B, i linfociti T (tra cui i linfociti T citotossici $CD8^+$) le cellule Natural Killer (NK), le cellule presentanti l'antigene (APC) e i granulociti (G), tutte coinvolte nella modulazione dell'immunità antitumorale.[9]	35
4.1	Rappresentazione schematica delle regole che governano la dinamica cellulare nei modelli stocastici. Le cellule tumorali non infette sono rappresentate in blu e le cellule immunitarie in verde. Le cellule tumorali non infette possono proliferare o morire a seconda della densità totale, muoversi e morire a contatto con le cellule immunitarie. Le cellule immunitarie possono entrare nel dominio, muoversi con le probabilità indicate nell'equazione (4.3) e morire con probabilità costante. Il modello considera anche la dinamica del chemoattrattante, che non è inclusa nella figura a causa del diverso approccio modellistico adottato, cioè basato sulla densità e deterministico, invece che individuale e stocastico. Lo schema proposto deriva da una rielaborazione di quello relativo all'infezione da virus oncolitici, riportato in [1,2,3].	50
5.1	Diagramma di biforcazione (in assenza di infezione) della popolazione tumorale all'equilibrio u^* al variare della sorgente immunitaria S_z . La linea tratteggiata nera rappresenta l'equilibrio banale $u^* = 0$, stabile solo per $S_z > (pKq_z)/\zeta$. La linea blu continua mostra l'equilibrio non-banale $u^* = K - (\zeta S_z)/(pq_z)$, definito solo per $S_z < (pKq_z)/\zeta$. Il punto di biforcazione trascritica (linea rossa verticale tratteggiata) segna il valore critico di S_z oltre il quale il sistema passa da un regime di persistenza tumorale a uno di eradicazione completa. La figura si tratta dell'output prodotto da "Diagramma_biforcativo_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.1' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.1' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C). Il modello relativo è il sistema ODE (4.8).	64
5.2	Dinamica temporale (in assenza di infezione) della popolazione tumorale $u(t)$ (sopra) e immunitaria $z(t)$ (sotto), simulata per diverse condizioni iniziali e per due valori del parametro immunitario S_z . A sinistra: per $S_z = 0.5 < S_z^*$, il tumore persiste su un livello costante $u^* > 0$ mentre $z(t) \rightarrow S_z/q_z$. A destra: per $S_z = 1.5 > S_z^*$, il tumore viene completamente eliminato ($u(t) \rightarrow 0$) e il sistema immunitario si stabilizza a un valore superiore. Le simulazioni confermano la stabilità degli equilibri teorici. La figura si tratta dell'output prodotto da "Simulazioni_dinamiche_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.2' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.2' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C). Il modello di riferimento è il sistema ODE (4.8).	65
5.3	Ritratti di fase (in assenza di infezione) del sistema nel piano (u, z) per due scenari immunitari. A sinistra: per $S_z = 0.5 < S_z^*$, le traiettorie convergono verso un punto interno positivo, identificabile con l'equilibrio non-banale stabile (u^*, z^*). A destra: per $S_z = 1.5 > S_z^*$, l'unico attrattore è il punto banale $(0, S_z/q_z)$, che rappresenta l'eradicazione tumorale. Le frecce del campo vettoriale confermano la natura nodale e la stabilità degli attrattori. La figura si tratta dell'output prodotto da "Ritratti_fase_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.3' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.3' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C). Il modello di riferimento è il sistema ODE (4.8).	66

5.4	L'immagine mostra l'andamento spaziale della densità del tumore $u(x, t)$ a tre istanti di tempo distinti ($t = 200, 400, 600$). Si osserva un fronte d'onda che avanza verso destra, rappresentando la propagazione della popolazione tumorale nel dominio spaziale. La figura si tratta dell'output prodotto da "onde_viaggianti_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.4' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.4' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.2 e C.3 in appendice C). <i>Il modello di riferimento è il sistema PDE (4.9).</i>	68
5.5	Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica. <i>I riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7).</i>	71
5.6	Andamento temporale globale delle popolazioni cellulari in assenza di infezione da virus oncolitici. <i>I riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7).</i>	72
6.1	Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.8 K$ ed inflow all'80% sinistro.	79
6.2	Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro.	81
6.3	Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro.	83
6.4	Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.	85
6.5	Evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu) e cellule T citotossiche (curva arancione) in un modello ibrido discreto-continuo caso per caso. In alto a sinistra per $w_{max} = 0.8 K$ ed inflow all'80% sinistro, in alto a destra per $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro, in basso a sinistra per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro, in basso a destra per $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.	87
6.6	Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40%.	92
6.7	Evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu) e cellule T citotossiche (curva arancione) in un modello ibrido discreto-continuo per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40%.	94
7.1	Rappresentazione schematica delle regole che governano la dinamica cellulare nei modelli stocastici. Le cellule non infette sono rappresentate in blu, quelle infette in rosso e quelle immunitarie in verde. Le cellule non infette possono proliferare o morire in base alla densità totale, muoversi, infettarsi al contatto con cellule infette e morire al contatto con cellule immunitarie. Le cellule infette possono muoversi, morire con probabilità costante e morire al contatto con cellule immunitarie. Le cellule immunitarie possono entrare nel dominio, spostarsi con una certa probabilità e morire con probabilità costante. Il modello considera anche le dinamiche del chemoattrattore, che non sono incluse nella figura a causa del diverso approccio di modellizzazione adottato (cioè basato sulla densità e deterministico invece che basato sugli individui e stocastico) [1,2,3,4].	100
8.1	Diagrammi di biforcazione del modello ODE virus–tumore–immunità (a parametro di controllo ζ , modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).	118
8.2	Diagrammi di biforcazione del modello ODE virus–tumore–immunità (a parametro di controllo β , modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).	119
8.3	Diagrammi di biforcazione del modello ODE virus–tumore–immunità (a parametro di controllo α , modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).	119
8.4	Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (traiettorie temporali per E1, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).	121

8.5	Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (proiezione di fase (u, i) per E1, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	121
8.6	Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (traiettorie temporali per E2, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	122
8.7	Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (proiezione di fase (u, i) per E2, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	122
8.8	Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (traiettorie temporali per E3, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	123
8.9	Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (proiezione di fase (u, i) per E3, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	123
8.10	Ritratti di fase del modello ODE virus–tumore–immunità nello spazio (u, i, z) , modello simulato sistema (7.4). La figura è l'output prodotto dal codice "Ritratti_fase_inf.m" in 'Listing A.31' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.31' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	127
8.11	Ritratti di fase 2D del modello ODE virus–tumore–immunità, modello simulato sistema (7.4). La figura è l'output prodotto dal codice "Ritratti_fase_inf.m" in 'Listing A.31' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.31' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C)	127
8.12	Analisi simulativa di onde viaggianti nel modello reazione–diffusione virus–tumore–immunità. La figura è l'output prodotto dal codice "onde_viaggianti_inf.m" in 'Listing A.32' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.32' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.6 in appendice C). Il modello simulato è il sistema PDE (7.6)	133
9.1	Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica.	138
9.2	Andamento temporale globale delle popolazioni cellulari in presenza di terapia vironcolitica.	139
10.1	Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.8 K$ ed inflow all' 80% sinistro.	144
10.2	Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro.	146
10.3	Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro.	148
10.4	Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.	150
10.5	Evoluzione temporale del numero di cellule tumorali infette, di cellule tumorali non infette, di cellule tumorali totali (infette + non infette), di cellule T citotossiche in un modello ibrido discreto-continuo caso per caso. In alto a sinistra per $w_{max} = 0.8 K$ ed inflow all'80% sinistro, in alto a destra per $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro, in basso a sinistra per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro, in basso a destra per $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.	152
10.6	Andamento cellule tumorali non infette ed infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40%.	158
10.7	Evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette (curva rossa), cellule tumorali totali (infette e non infette insieme, curva gialla) e cellule T citotossiche (curva viola) in un modello ibrido discreto-continuo per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40%.	160
11.1	Evoluzione temporale della viroterapia con ostacolo all'infiltrazione e migrazione tumorale pressure-driven ($w_{max} = 0.4 K$; inflow T = 40% sinistro).	165
11.2	Evoluzione temporale delle popolazioni nel caso di migrazione tumorale "pressure-driven" e ostacolo all'infiltrazione immunitaria ($w_{max} = 0.4 K$, inflow T sulla porzione sinistra del dominio pari al 40%).	167

11.3 Evoluzione temporale della viroterapia con ostacolo all'infiltazione e migrazione tumorale pressure-driven ($w_{max} = 0.4 K$; inflow T = 40% destro).	169
11.4 Evoluzione temporale delle popolazioni nel caso di migrazione tumorale "pressure-driven" e ostacolo all'infiltrazione immunitaria ($w_{max} = 0.4 K$, inflow T sulla porzione destra del dominio pari al 40%).	170

Parte I

Prima Parte: aspetti generali

Capitolo 1

Introduzione

Nella sezione introduttiva in oggetto verranno riportati aspetti quali motivazione e importanza dello studio, obiettivi della tesi, approccio metodologico generale, struttura dell'elaborato e riferimenti alla letteratura primaria utilizzata nella stesura della relazione. Negli ultimi decenni, la comprensione delle dinamiche che regolano la crescita tumorale e la risposta immunitaria ha beneficiato notevolmente dell'utilizzo di modelli matematici [10,11,12,13]. In un contesto in cui la complessità del microambiente tumorale e le interazioni tra cellule tumorali, chemoattrattanti e componenti del sistema immunitario risultano altamente non lineari, l'adozione di modelli matematici (sia discreti che continui) rappresenta uno strumento imprescindibile per lo studio qualitativo e quantitativo della progressione neoplastica e dell'efficacia di terapie oncologiche innovative [1,4,8,9]. *La modellizzazione fornisce infatti un linguaggio formale e rigoroso per l'analisi di scenari complessi e per la validazione di ipotesi biologiche che, diversamente, richiederebbero esperimenti difficilmente realizzabili in vitro o in vivo [1,2,3].*

In particolare, la crescente diffusione di approcci terapeutici combinati (come l'uso sinergico di virus oncolitici e terapie immunologiche) ha posto le basi per una nuova generazione di modelli matematici capaci di integrare scale spaziali e temporali diverse e descrivere con maggiore accuratezza il comportamento emergente del sistema tumorale [1,2,3,4].

1.1 Motivazioni scientifiche e contesto

Il tumore, inteso come sistema dinamico eterogeneo e adattivo, evolve continuamente attraverso l'interazione con il microambiente circostante [5,6,7]. Tra gli elementi più rilevanti in tale interazione, il sistema immunitario svolge un ruolo ambivalente: da un lato è capace di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche, dall'altro può essere modulato o "aggirato" dalle stesse cellule tumorali mediante meccanismi di immuno-evasione (*Figura 1.1*) [1,2,3,5,6,7,8]. In questo contesto, la modellazione matematica consente non solo di formalizzare tali dinamiche attraverso equazioni differenziali, agent-based models o approcci ibridi, ma anche di prevedere l'impatto di specifici parametri biologici sul comportamento complessivo del sistema. I modelli ibridi discreto-continuo, in particolare, permettono di coniugare la descrizione dettagliata di singole entità cellulari (attraverso agenti discreti) con la diffusione di segnali chimici come i chemoattrattanti (modellati da equazioni alle derivate parziali) [1,2,3,5].

Il ricorso a tali modelli si è rivelato cruciale nello studio dell'efficacia dei linfociti T citotossici (CD8⁺) nella penetrazione tumorale, nel controllo dell'eterogeneità intratumorale, e nella risposta a trattamenti immunoterapici avanzati come le CAR-T cells [1,8,9].

1.2 Obiettivo della tesi

Obiettivo principale di questa tesi è sviluppare e analizzare una classe di modelli matematici (sia discreti che continui) che descrivono in modo coerente l'interazione tra cellule tumorali, chemoattrattanti, sistema immunitario e, ove pertinente, virus oncolitici. Il fine ultimo è duplice: da un lato fornire un framework teorico per l'interpretazione dei dati biologici; dall'altro, offrire uno strumento predittivo che possa guidare la progettazione di terapie combinate.

In particolare, la tesi si propone di:

- costruire modelli differenziali e ibridi in grado di simulare la crescita tumorale e la sua interazione con cellule immunitarie;
- integrare nei modelli la diffusione di chemoattrattanti e l'effetto dei virus oncolitici;
- analizzare il comportamento del sistema tramite tecniche analitiche (stabilità, biforcazioni) e simulazioni numeriche;
- validare qualitativamente i risultati ottenuti mediante confronto con la letteratura esistente.

1.3 Approccio metodologico

L'approccio adottato si articola in due direzioni principali. La prima è di natura modellistica: si costruiranno sistemi di equazioni differenziali parziali e ordinarie, eventualmente accoppiati a regole di tipo agent-based, per rappresentare i diversi attori coinvolti nel processo tumorale. La seconda è di tipo computazionale: i modelli verranno implementati e simulati in ambiente MATLAB¹, al fine di esplorare l'influenza dei parametri biologici e testare ipotesi sperimentali.

Le simulazioni numeriche consentiranno di analizzare scenari differenti in termini di concentrazione iniziale di cellule tumorali, presenza o assenza di chemoattrattanti, efficienza dei linfociti T, e impatto della viroterapia²[1,2,3,4,10,11,12,13].

1.4 Struttura della tesi

La tesi è articolata in dodici capitoli principali, cui si aggiungono appendici tecniche, e segue un percorso logico che accompagna il lettore dalla motivazione biologica e scientifica fino allo sviluppo dei modelli matematici, alla loro analisi e all'interpretazione biologica dei risultati.

- **Capitolo 1 - Introduzione:** presenta il contesto generale, le motivazioni scientifiche e applicative, gli obiettivi specifici del lavoro e l'approccio metodologico adottato.
- **Capitolo 2 - Contesto biologico:** fornisce un quadro sintetico ma completo dei meccanismi biologici rilevanti quali microambiente tumorale, risposta immunitaria, meccanismi di immunoevasione, ruolo dei chemoattrattanti e principi della viroterapia oncolitica.
- **Capitolo 3 - Modellizzazione matematica preliminare:** introduce le basi concettuali della modellistica matematica applicata alla biologia, con particolare riferimento ai modelli per la viroterapia oncolitica, in assenza e in presenza di risposta immunitaria, includendo considerazioni sull'ipossia.
- **Capitolo 4 - Il modello matematico senza virus:** presenta la costruzione dettagliata dei modelli ad agenti, la loro derivazione continua e la riduzione ODE, con analisi di stabilità e studio teorico di onde viaggianti.

¹MATLAB (acronimo di *Matrix Laboratory*) è un linguaggio di programmazione ad alto livello e un ambiente interattivo sviluppato da *MathWorks*, progettato principalmente per il *calcolo numerico*, l'*analisi dei dati*, la *simulazione* e lo *sviluppo di algoritmi*. È ampiamente utilizzato in ambito *scientifico*, *ingegneristico* e *accademico*, grazie alla sua capacità di gestire facilmente matrici, visualizzare dati in modo efficace e risolvere equazioni complesse. MATLAB è particolarmente apprezzato per le sue *toolbox*, che sono pacchetti specializzati per applicazioni come il *controllo automatico*, l'*elaborazione dei segnali* e molte altre. Inoltre, include *Simulink*, un ambiente per la simulazione di sistemi dinamici e progettazione basata su modelli [14,15].

²La *viroterapia* è una forma di trattamento medico che utilizza *virus modificati geneticamente* per *curare malattie*, in particolare *tumori* e alcune *patologie genetiche*. In oncologia, i virus oncolitici (ovvero virus progettati per *infettare e distruggere selettivamente le cellule tumorali*, risparmiando quelle sane) rappresentano uno degli approcci principali. Alcuni virus, oltre a distruggere direttamente le cellule cancerose, stimolano anche il *sistema immunitario* a riconoscere e attaccare il tumore. Esistono diversi tipi di viroterapia, tra cui:

- *oncolitica*: mira a uccidere le cellule tumorali;
- *genica*: usa virus come vettori per introdurre geni terapeutici in cellule malate;
- *immunoviroterapia*: combina l'effetto virale con l'attivazione del sistema immunitario.

È una tecnica ancora in fase di sviluppo, ma con risultati promettenti in alcune sperimentazioni cliniche.

- **Capitolo 5 - Analisi qualitativa e simulazioni numeriche senza virus:** riporta i risultati numerici relativi a stabilità, biforazioni, traiettorie dinamiche, ritratti di fase e fronti d'onda, discutendone le implicazioni biologiche.
- **Capitolo 6 - Estensioni con ostacoli all'infiltrazione immunitaria (assenza di infezione):** introducono e analizzano diversi meccanismi di esclusione immunitaria, dalla mobilità ridotta al reclutamento limitato, confrontando scenari parametrici e differenze tra modelli discreti e continui.
- **Capitoli 7–8 - Modelli e analisi in presenza di infezione virale:** estendono la formulazione includendo la viroterapia oncolitica, con modelli agent-based, PDE e ODE. Sono presentati diagrammi di biforcazione, simulazioni dinamiche e onde viaggianti, con interpretazione delle dinamiche emergenti.
- **Capitolo 9 - Confronto tra approcci discreti e continui nel caso con infezione:** analizza in maniera sistematica le divergenze e le convergenze fra modelli agent-based, PDE e ODE, discutendo fenomeni emergenti e limiti di ciascuna formulazione.
- **Capitolo 10 - Ostacoli immunitari in presenza di infezione:** approfondiscono l'impatto delle barriere microambientali sull'efficacia della viroterapia, attraverso scenari simulati e confronti parametrici tra diverse condizioni di mobilità e vascolarizzazione.
- **Capitolo 11 - Estensione con dinamica guidata da pressione:** integra meccanismi di pressione tumorale nella dinamica cellulare, introducendo un ulteriore livello di complessità sia sul piano biologico sia su quello numerico.
- **Appendici A–C:** contengono i codici MATLAB utilizzati, i relativi pseudocodici e dettagli tecnici sulle implementazioni, a garanzia della riproducibilità e trasparenza del lavoro.

Questa struttura intende garantire al lettore una progressione graduale: dalle basi biologiche e matematiche, alla costruzione e giustificazione dei modelli, fino all'analisi numerica e all'interpretazione biologica delle dinamiche simulate. In tal modo, la tesi non solo propone nuovi strumenti matematici per lo studio della viroterapia oncolitica, ma ne evidenzia anche la rilevanza biologica e le prospettive di sviluppo futuro.

1.5 Contributo alla tesi

Il lavoro di ricerca qui presentato si colloca nell'ambito della modellistica matematica applicata all'oncologia, sviluppando estensioni originali rispetto a un codice MATLAB iniziale fornito dal mio correlatore di tesi, relativo alla descrizione riportata nel **Capitolo 9**. Tale codice costituiva un riferimento di base per la simulazione dell'interazione tra tumore, sistema immunitario e viroterapia oncolitica in configurazione discreta e continua, e ha rappresentato il punto di partenza per un percorso di sviluppo sostanzialmente innovativo. I principali contributi scientifici e metodologici apportati nel corso della tesi possono essere riassunti come riportato di seguito.

- *Capitoli 4 e 5:* è stato introdotto e analizzato un modello senza virus, a partire dalla sua formulazione ad agenti fino alla derivazione del corrispondente modello continuo e alla riduzione ODE; sono state condotte analisi di stabilità, simulazioni numeriche, studi biforazionali e indagini sulle onde viaggianti, arricchendo il quadro con un confronto tra implicazioni biologiche e matematiche.
- *Capitolo 6:* sono stati proposti e formalizzati meccanismi innovativi di ostacolo all'infiltrazione immunitaria, implementandoli nel modello ibrido discreto-continuo e analizzandone le conseguenze dinamiche; sono stati esplorati scenari parametrici con diverse soglie di mobilità (w_{max}) e limitazioni dell'inflow vascolare, evidenziando le condizioni che determinano il successo o il fallimento della risposta immunitaria.
- *Capitolo 8:* è stata estesa l'analisi qualitativa al caso con infezione virale, conducendo simulazioni dinamiche, studi biforazionali e ritratti di fase; è stata inoltre fornita un'interpretazione biologica approfondata dei risultati numerici, con particolare attenzione alle dinamiche emergenti nello spazio delle variabili (u, i, z).
- *Capitolo 10:* è stata sviluppata un'analisi sistematica degli ostacoli immunitari in presenza di infezione virale, implementando scenari multipli e confrontando i risultati ottenuti nei diversi regimi di mobilità e vascolarizzazione; sono state messe in evidenza le divergenze tra modelli agent-based e PDE in condizioni di esclusione immunitaria marcata, sottolineando l'impatto delle barriere microambientali sull'efficacia della viroterapia.

- *Capitolo 11:* è stata introdotta una nuova estensione del modello, includendo la dinamica tumorale guidata da pressione, con una formulazione PDE innovativa di tipo Fisher–pressure, integrata in un’architettura ibrida agent-based/PDE; tale contributo rappresenta un ampliamento sostanziale rispetto al codice originario fornito, introducendo nuove prospettive di analisi sia dal punto di vista biologico sia da quello matematico.
- *Capitolo 7 (sottosezioni 7.2.2 e 7.2.3):* si è contribuito specificamente all’analisi del modello ODE in presenza di infezione, con particolare attenzione allo studio di stabilità/instabilità e alla formalizzazione delle onde viaggianti in tale contesto.

In sintesi, partendo da un framework numerico già disponibile e limitato a scenari relativamente semplici ([Capitolo 9](#)), sono state sviluppate una serie di estensioni teoriche e implementative che hanno permesso di esplorare regimi dinamici più complessi e biologicamente significativi. Il valore aggiunto di questo lavoro risiede quindi sia nella costruzione di nuovi modelli e meccanismi, sia nell’analisi sistematica e comparativa degli scenari simulati, con implicazioni metodologiche e biologiche di rilievo.

1.6 Riferimenti alla letteratura

La trattazione teorica della tesi è supportata da una serie di articoli recenti che costituiscono lo stato dell’arte nella modellazione immuno-oncologica. Tra questi si segnalano i seguenti (bibliografia primaria).

- *Improving the effectiveness of oncolytic virotherapy: insights from mathematical modelling - DOCTORAL THESIS - Author: David MORSELLI - Supervisors: Marcello Edoardo DELITALA, Federico FRASCOLI - October 22, 2024.*
- *A hybrid discrete-continuum modelling approach for the interactions of the immune system with oncolytic viral infections - David Morselli, Marcello Delitala, Adrienne L. Jenner, Federico Frascoli.*
- *Agent-Based and Continuum Models for Spatial Dynamics of Infection by Oncolytic Viruses - David Morselli, Marcello Delitala, Federico Frascoli - Received: 19 May 2023 / Accepted: 2 August 2023.*
- *A hybrid discrete-continuum modelling approach to explore the impact of T-cell infiltration on anti-tumour immune response - Luis Almeida, Chloe Audebert, Emma Leschiera, and Tommaso Lorenzi - 7 Oct 2022.*
- *A mathematical model to study the impact of intra-tumour heterogeneity on anti-tumour CD8⁺ T cell immune response - Emma Leschiera, Tommaso Lorenzi, Shensi Shen, Luis Almeida, Chloe Audebert - Received 9 July 2021, Revised 12 January 2022, Accepted 13 January 2022, Available online 24 January 2022.*
- *A combination therapy of oncolytic viruses and chimeric antigen receptor T cells: a mathematical model proof-of-concept - Khaphetsi Joseph Mahasa, Rachid Ouifki, Amina Eladdadi and Lisette de Pillis - Received: 14 January 2022, Revised: 15 February 2022, Accepted: 17 February 2022, Published: 02 March 2022.*
- *Improving CART-Cell Therapy of Solid Tumors with Oncolytic Virus-Driven Production of a Bispecific T-cell Engager - Anna Wing, Carlos Alberto Fajardo, Avery D. Posey Jr, Carolyn Shaw, Tong Da, Regina M. Young, Ramon Alemany, Carl H. June, and Sonia Guedan - 08 November 2023.*

Questi lavori, selezionati per la loro rilevanza scientifica, rappresentano una solida base teorica per lo sviluppo dei modelli presentati nei capitoli successivi.

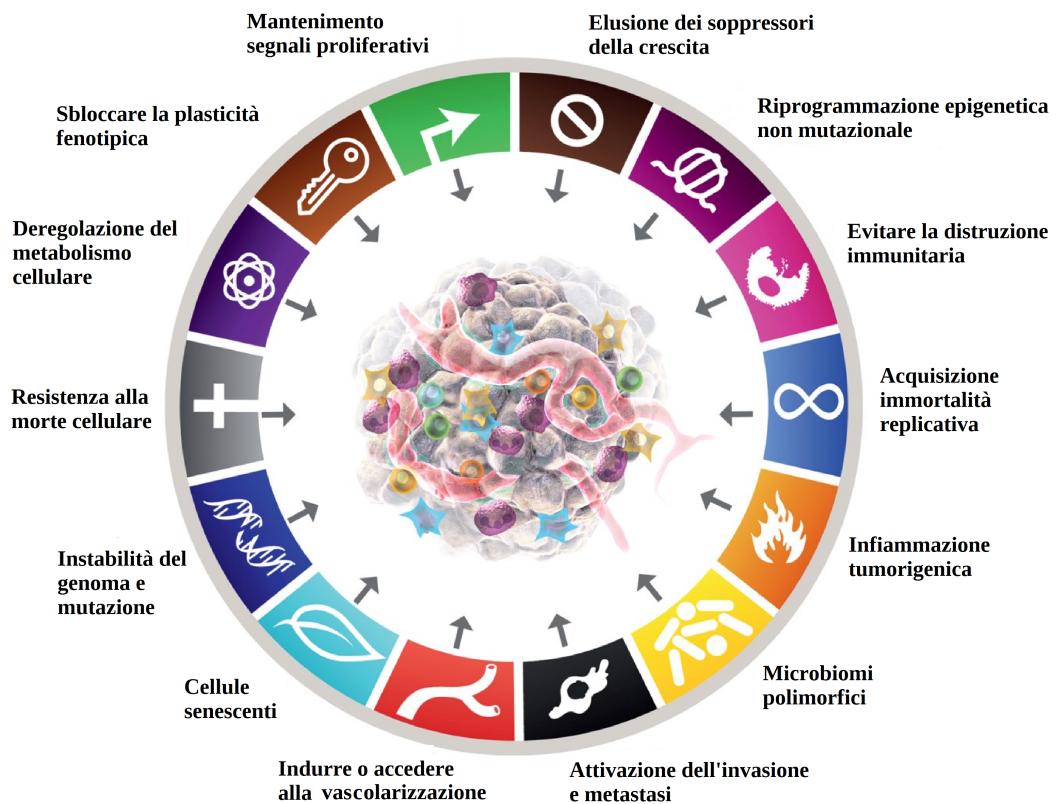


Figura 1.1. Lo schema rappresenta le principali caratteristiche che le cellule tumorali acquisiscono per svilupparsi e sopravvivere. Tra queste ci sono la proliferazione incontrollata, l'elusione del sistema immunitario, la resistenza alla morte cellulare e la capacità di metastatizzare. Evidenzia anche fattori come instabilità genomica, infiammazione e interazione col microambiente. Questi tratti spiegano la complessità e l'aggressività del cancro [16].

Capitolo 2

Contesto biologico

2.1 Introduzione al microambiente tumorale

Il tumore solido non può essere considerato semplicemente come una massa omogenea di cellule proliferanti [5,6,7]. Esso rappresenta un sistema complesso e dinamico in cui cellule tumorali, cellule stromali, cellule immunitarie e componenti extracellulari interagiscono attraverso una rete intricata di segnali biochimici e meccanici; questo insieme viene comunemente indicato come **microambiente tumorale** (tumor microenvironment, TME) [5,6,7].

Il TME svolge un ruolo chiave nella progressione del tumore, nella formazione di metastasi e nella resistenza ai trattamenti terapeutici; al suo interno coesistono fenomeni di **eterogeneità fenotipica e genotipica**¹, che condizionano la risposta al sistema immunitario e alle terapie [6]. La modellazione matematica, in questo contesto, consente di formalizzare le interazioni tra i diversi attori cellulari e molecolari, fornendo strumenti utili per l'identificazione di bersagli terapeutici [5,6,7].

2.2 Biologia delle cellule tumorali

Le cellule tumorali derivano da trasformazioni genetiche e epigenetiche che conferiscono loro capacità proliferativa illimitata, resistenza all'apoptosi, angiogenesi sostenuta e abilità di invadere tessuti adiacenti [5]. Una caratteristica distintiva delle cellule tumorali è la loro **eterogeneità**, ovvero la coesistenza di sottopopolazioni cellulari con caratteristiche distinte, anche all'interno dello stesso tumore [1,2,5].

Dal punto di vista molecolare, tale eterogeneità può derivare da **mutazioni clonali**², variazioni nella risposta ai segnali esterni o adattamenti metabolici [1,2]. Questo porta a difficoltà notevoli nella progettazione di terapie efficaci, poiché ogni sottopopolazione può rispondere in maniera diversa al trattamento [5]. In particolare, alcune cellule possono acquisire una **fenotipizzazione immunoresistente**³, rendendo inefficaci le strategie di immunoterapia [1,2,5].

2.3 Il sistema immunitario e la risposta antitumorale

Il sistema immunitario gioca un ruolo cruciale nel riconoscere e distruggere le cellule tumorali attraverso meccanismi innati e adattativi [1,3]. In particolare (vedere [Figura 2.1](#)), i linfociti T CD8⁺ sono responsabili

¹L'eterogeneità fenotipica rappresenta le differenze osservabili nelle caratteristiche fisiche e comportamentali degli individui di una popolazione, influenzate da fattori genetici e ambientali, mentre quella genotipica si riferisce alle differenze a livello genetico tra individui, dovute a variazioni negli alleli e nella struttura del DNA, fondamentali per la variabilità genetica e l'evoluzione.

²Le mutazioni clonali sono modifiche genetiche che si verificano in una singola cellula e vengono propagate durante la divisione cellulare, portando alla formazione di un clone di cellule con mutazioni identiche.

³La fenotipizzazione immunoresistente è il processo di identificazione e caratterizzazione delle caratteristiche fenotipiche di cellule o tumori che mostrano resistenza ai trattamenti immunoterapici, evidenziando segnali e meccanismi di evasione immunitaria che permettono a queste cellule di sfuggire alla risposta immunitaria del corpo.

della risposta citotossica, mediata dal riconoscimento di antigeni tumorali presentati da molecole MHC di classe I; accanto a loro, cellule NK, macrofagi e dendritiche concorrono a determinare il destino delle cellule neoplastiche [1,7].

Tuttavia, la risposta immunitaria nei confronti del tumore è spesso incompleta o inefficace; uno dei problemi principali è rappresentato dalla ***scarsa infiltrazione linfocitaria*** nel nucleo tumorale, dovuta sia a barriere fisiche del microambiente sia alla presenza di segnali inibitori [2,7].

L'analisi quantitativa e modellistica dell'infiltrazione delle cellule immunitarie nel tessuto tumorale è oggetto di diversi lavori recenti; in [2,5], ad esempio, si studia come la distribuzione spaziale dei linfociti T influenzi la capacità di contenere la crescita tumorale.

2.4 Meccanismi di evasione immunitaria

Le cellule tumorali hanno sviluppato molteplici strategie per sfuggire alla sorveglianza del sistema immunitario (riferimento *Figura 2.1*) [6]. Tra le più rilevanti si annoverano:

- ***downregolazione delle molecole MHC I***⁴, che impedisce il riconoscimento da parte dei linfociti T;
- ***secrezione di citochine immunosoppressive***⁵, come TGF- β e IL-10;
- ***espressione di checkpoint inibitori, come PD-L1***⁶, che bloccano l'attivazione linfocitaria;
- ***reclutamento di cellule regolatorie T (Tregs)***⁷ e macrofagi associati al tumore (TAMs), che sopprimono l'immunità citotossica [6].

Questi meccanismi vengono spesso modellati mediante termini inibitori nelle equazioni differenziali o attraverso regole di comportamento in modelli agent-based; tali approcci consentono di simulare scenari di resistenza immunitaria e studiare l'effetto di strategie terapeutiche mirate [6].

⁴La downregolazione delle molecole MHC I è il processo che riduce l'espressione di queste molecole sulla superficie cellulare. Esse sono cruciali per il riconoscimento delle cellule infette da parte delle cellule T citotossiche, poiché presentano peptidi intracellulari. La downregolazione può essere indotta da infezioni virali, stress cellulare o meccanismi di evasione immunitaria, risultando in una diminuzione della capacità del sistema immunitario di riconoscere e combattere cellule infette o tumorali. Questo fenomeno è spesso associato a immunosoppressione e alla progressione del cancro.

⁵La secrezione di citochine immunosoppressive è il rilascio di molecole segnale da parte di cellule immunitarie che riducono l'attivazione e l'efficacia della risposta immunitaria. Queste citochine, come IL-10 e TGF- β , possono inibire l'azione di cellule T e macrofagi, favorendo l'immunosoppressione e contribuendo a processi patologici come l'infiammazione cronica e la progressione tumorale.

⁶L'espressione di checkpoint inibitori si riferisce alla manifestazione di proteine regolatorie sulla superficie delle cellule immunitarie, come le cellule T, che possono sopprimere l'attivazione e la proliferazione di queste cellule. Esempi di checkpoint inibitori includono PD-1, CTLA-4 e LAG-3. Queste molecole svolgono un ruolo cruciale nel mantenere l'autotolleranza e nel prevenire risposte immunitarie eccessive, ma la loro attivazione nei tumori può contribuire all'immunosoppressione, ostacolando l'efficacia delle risposte immunitarie anticancro.

⁷Il ***reclutamento di cellule regolatorie T (Tregs)*** si riferisce al processo mediante il quale queste cellule del sistema immunitario vengono attivate o richiamate in un determinato tessuto o ambiente, spesso in risposta a segnali chimici (come *citochine* o *chemochine*) prodotti localmente. Le ***cellule T regolatorie (Tregs)*** sono una sottopopolazione di linfociti T con un ruolo fondamentale nel *mantenimento della tolleranza immunitaria* e nella *soppressione delle risposte immunitarie eccessive o autoimmuni*. Il loro reclutamento è particolarmente rilevante in contesti come:

- *tumori*, dove il reclutamento di Tregs può *sopprimere la risposta immunitaria contro il tumore*, favorendone la crescita;
- *malattie autoimmuni*, dove aumentare il reclutamento di Tregs può aiutare a *controllare l'infiammazione* e ridurre il danno tessutale;
- *trapianti*, dove le Tregs possono contribuire a prevenire il rigetto.

In sintesi, il "reclutamento di Tregs" è un meccanismo chiave con effetti *protettivi* o *dannosi*, a seconda del contesto fisiologico o patologico.

2.5 Chemoattrattanti e segnali chimici

I **chemoattrattanti**⁸ sono molecole in grado di guidare la migrazione cellulare secondo gradienti di concentrazione [1]. Nel contesto tumorale, essi giocano un doppio ruolo: da un lato, possono favorire l’infiltazione delle cellule immunitarie; dall’altro, possono essere sfruttati dalle cellule tumorali per promuovere l’angiogenesi o la metastatizzazione [1].

Tra i principali chemoattrattanti coinvolti figurano:

- **CXCL12**, noto per il suo ruolo nel reclutamento di cellule staminali e immunitarie;
- **CCL2**, che attrae monociti e macrofagi;
- **VEGF**, promotore dell’angiogenesi [1].

La dinamica di diffusione e consumo di queste molecole è tipicamente modellata mediante equazioni di reazione-diffusione [1,2,3]. In [2], è proposto un modello in cui il profilo del chemoattrattante regola la probabilità di ingresso dei linfociti nel tessuto tumorale, influenzando in modo critico l’esito della terapia.

2.6 Viroterapia oncolitica: principi e potenziale

La **viroterapia oncolitica** rappresenta un approccio terapeutico emergente basato sull’impiego di virus geneticamente modificati per infettare selettivamente le cellule tumorali, inducendone la lisi e stimolando una risposta immunitaria secondaria. Oltre all’effetto diretto citolitico, i virus oncolitici agiscono come vaccini *in situ*, rilasciando antigeni tumorali che potenziano la risposta immunitaria (riferimenti *Figure 2.2, 2.3, 2.4*) [1,2,3,8,10,11,12,13].

Recenti lavori modellistici, come [4,9], esplorano l’effetto sinergico tra viroterapia e immunoterapia adottiva con CAR-T cells. L’integrazione tra queste strategie mostra un potenziale notevole nel superare le barriere immunosoppressive del microambiente tumorale [4,9]. La modellazione matematica della viroterapia include tipicamente variabili che descrivono:

- la diffusione e la replicazione virale;
- la probabilità di infezione cellulare;
- l’attivazione della risposta immunitaria post-lisi [4,9].

2.7 Motivazione biologica alla modellazione matematica

L’eterogeneità intrinseca del microambiente tumorale, la complessità delle interazioni cellulari e la dinamicità del sistema immunitario rendono estremamente difficile ottenere intuizioni affidabili mediante sola osservazione sperimentale. In questo scenario, la **modellazione matematica** costituisce un ponte tra teoria e pratica clinica [1,2,3].

I modelli forniscono un framework rigoroso per testare ipotesi biologiche, simulare scenari terapeutici e ottimizzare strategie di trattamento. La crescente disponibilità di dati omici e di imaging consente, inoltre, una

⁸I **chemoattrattanti** sono molecole che guidano il *movimento direzionale delle cellule* (soprattutto cellule del sistema immunitario) verso una *fonte di concentrazione più alta* della stessa sostanza, attraverso un processo chiamato *chemiotassi*. Queste molecole possono essere:

- *chemochine* (una classe specifica di citochine);
- *fattori del complemento*;
- *metaboliti o prodotti batterici* [1].

Il loro ruolo principale è *regolare il traffico cellulare*, ad esempio:

- richiamare *cellule immunitarie* (come neutrofili, macrofagi o linfociti) verso un sito di *infezione o infiammazione*;
- guidare *cellule T regolatorie* (*Tregs*) o altre cellule verso tessuti specifici;
- contribuire allo *sviluppo embrionale* e alla *riparazione tissutale*.

In sintesi, i chemoattrattanti funzionano come “*segnali di richiamo chimici*” che orientano il movimento cellulare in molti processi biologici e patologici.

calibrazione sempre più accurata dei parametri, migliorando l'affidabilità predittiva dei modelli [2,4,5]. L'esigenza biologica alla base della modellazione si articola quindi in tre direzioni:

- *comprendere le dinamiche non lineari* del TME;
- *predire l'efficacia terapeutica* in condizioni diverse;
- *guidare la progettazione sperimentale* e la medicina personalizzata [4,5,6,7].

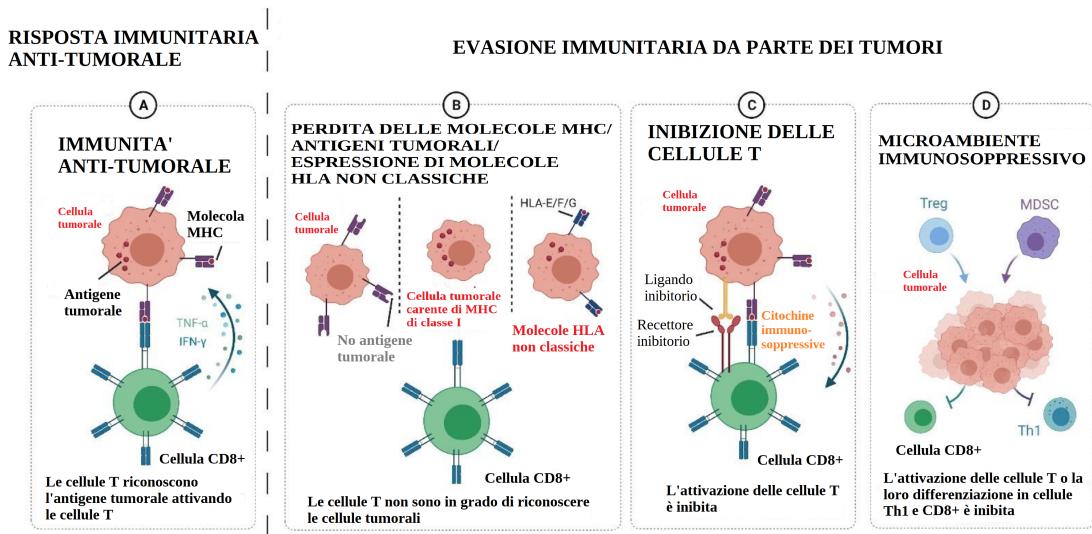


Figura 2.1. Rappresentazione schematica della risposta immunitaria antitumorale e dei meccanismi di immuno-evasione nel contesto dei linfociti T CD8+. Il processo di riconoscimento immunitario delle cellule tumorali da parte dei linfociti T CD8+ si articola in diverse fasi. In primo luogo (a), i linfociti T CD8+ identificano le cellule neoplastiche attraverso il riconoscimento del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) da parte del recettore T (TCR). Tuttavia, alcuni tumori possono eludere tale sorveglianza immunitaria (b) mediante la perdita degli antigeni tumorali o la down-regolazione dell'espressione delle molecole MHC, compromettendo così il riconoscimento da parte dei linfociti T. Inoltre (c), la presenza di ligandi inibitori o di citochine immunosoppressive può interferire con l'attività citotossica dei linfociti T CD8+, inibendone l'azione effettiva. Infine (d), tali linfociti possono essere funzionalmente soppressi dall'azione delle cellule T regulatorie (T-reg) o delle cellule soppressive di derivazione mieloide (MDSCs), contribuendo ulteriormente all'evasione immunitaria da parte del tumore [17].

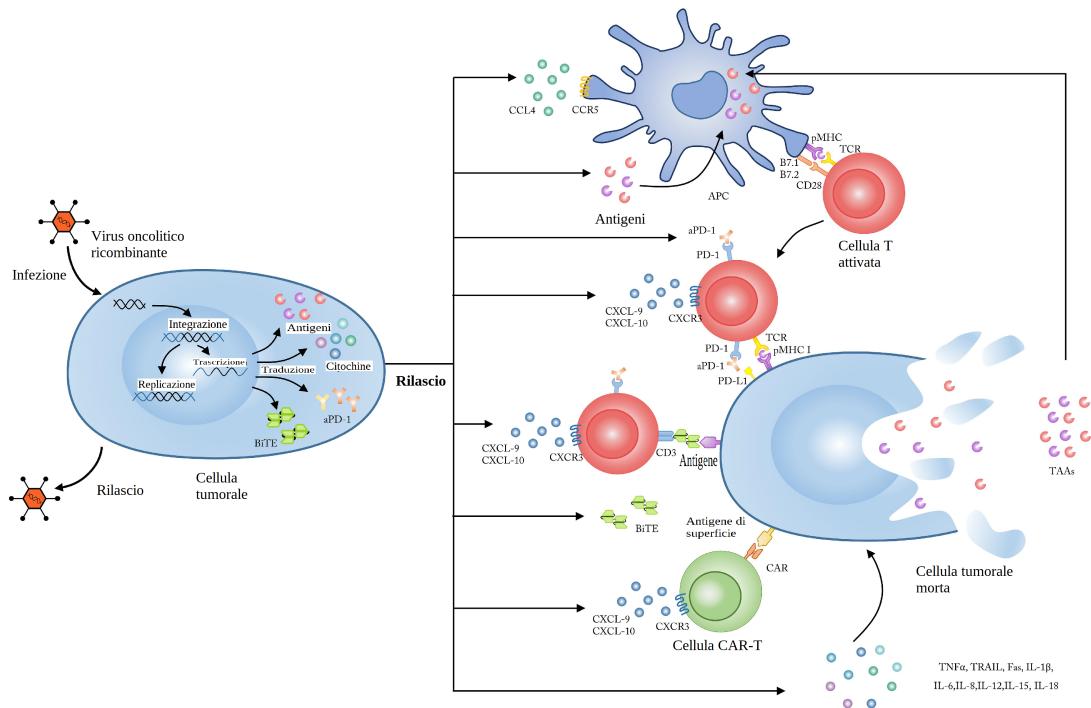


Figura 2.2. Rappresentazione schematica delle modalità attraverso cui i virus oncolitici possono essere impiegati come vettori genetici per il potenziamento della risposta immunitaria. I virus oncolitici, oltre alla loro capacità intrinseca di infettare e lisare selettivamente le cellule tumorali, possono essere ingegnerizzati per fungere da vettori genetici, consentendo l'espressione di specifici geni immunomodulanti. Tale approccio consente di trasformare l'infezione virale in un'opportunità terapeutica, favorendo un microambiente tumorale pro-infiammatorio e stimolando una risposta immunitaria antitumorale più efficace e duratura. Attraverso l'inserzione di transgeni codificanti per citochine, costimolatori immunitari o antigeni tumorali, i virus oncolitici possono amplificare il reclutamento e l'attivazione delle cellule immunitarie, contribuendo in modo significativo alla rottura della tolleranza immunitaria nei confronti delle cellule neoplastiche [18].

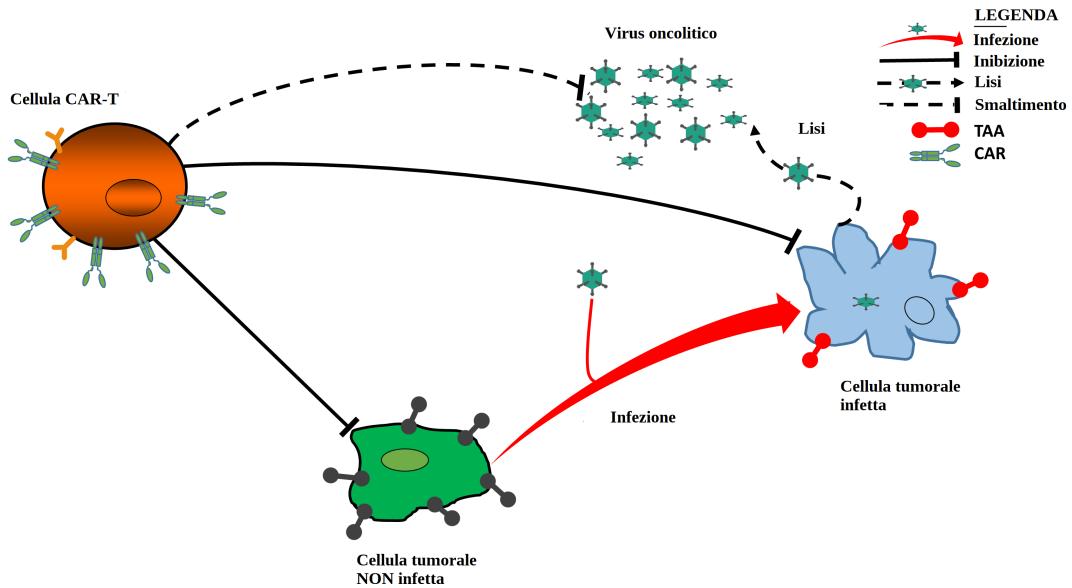


Figura 2.3. Rappresentazione schematica delle interazioni locali tra cellule tumorali, virus oncolitici e cellule CAR-T nel microambiente tumorale (TME). All'interno del microambiente tumorale, si osservano complesse interazioni tra cellule neoplastiche esprimenti antigeni tumorali associati (TAAs), virus oncolitici e linfociti T ingegnerizzati con recettori chimerici per l'antigene (CAR-T). Alcuni virus oncolitici liberi, presenti nel TME, possono infettare cellule tumorali ancora non infette, inducendole a uno stato infettivo. In seguito alla replicazione virale, queste cellule infette vanno incontro a lisi, rilasciando nuove particelle virali infettive capaci di perpetuare il ciclo infettivo. Parallelamente, le cellule CAR-T agiscono riconoscendo e distruggendo sia le cellule tumorali che i virus oncolitici liberi, contribuendo in tal modo a una duplice azione citotossica diretta e indiretta contro la massa tumorale.[4]

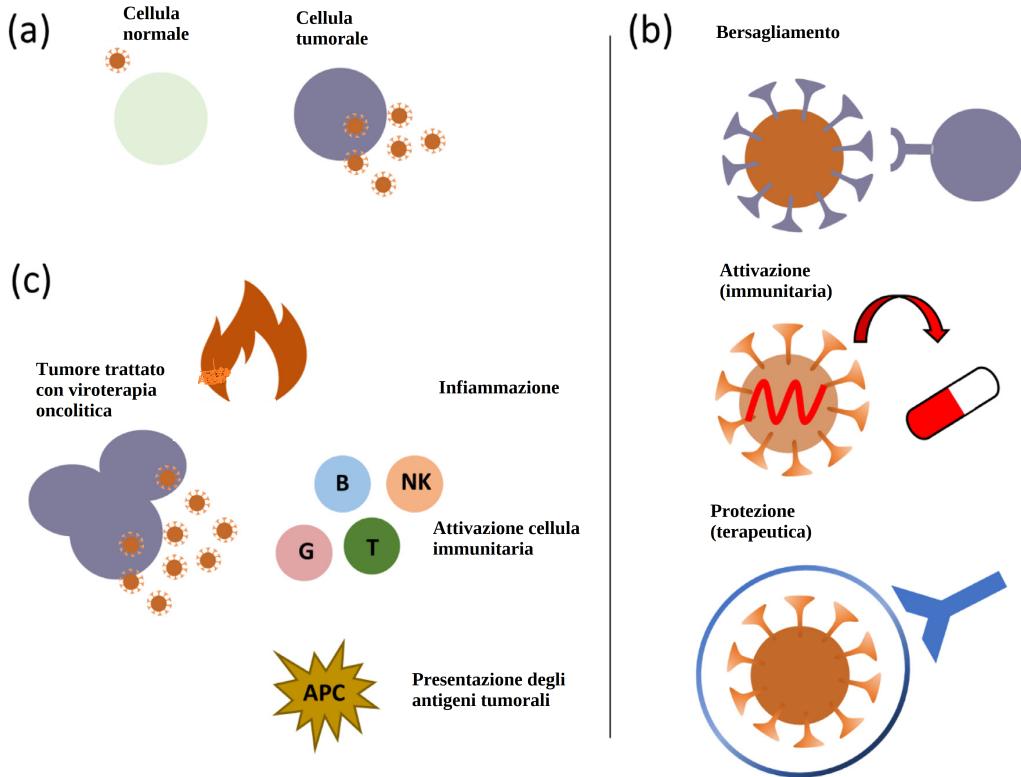


Figura 2.4. *Meccanismi d'azione e strategie di ingegnerizzazione dei virus oncolitici nella terapia antitumorale.* I virus oncolitici sono in grado di replicarsi selettivamente all'interno delle cellule maligne, inducendo la morte delle cellule tumorali (a). Alcuni di essi possiedono intrinsecamente proprietà oncolitiche, mentre altri possono essere ingegnerizzati geneticamente per acquisire tale funzionalità a fini terapeutici. (b) Le principali strategie di ingegneria genetica applicate a questi virus includono i concetti di bersagliamento, attivazione e protezione. Il bersagliamento (targeting), ovvero la specificità nei confronti delle cellule tumorali, può essere potenziato sia a livello dell'ingresso virale (modificando i meccanismi di attacco ai recettori cellulari) sia a livello post-ingresso, attraverso l'impiego di promotori tumorali-specifici o sequenze bersaglio per microRNA nei geni virali essenziali. Il termine arming (attivazione) si riferisce all'inserimento di transgeni terapeutici nel genoma virale, i quali vengono espressi selettivamente nel sito di replicazione virale, cioè all'interno del tessuto tumorale. Infine, con shielding (protezione) si intendono le strategie volte a eludere la risposta immunitaria antivirale precoce, in particolare attraverso la protezione contro la neutralizzazione da parte di anticorpi circolanti. (c) I virus oncolitici esercitano la loro azione attraverso molteplici meccanismi: oltre all'effetto diretto di lisi delle cellule tumorali, possono anche svolgere attività antiproliferativa, antiangiogenica e di attivazione immunitaria. La replicazione virale nel contesto tumorale induce un processo infiammatorio acuto che favorisce il reclutamento di cellule immunitarie e l'esposizione di antigeni tumorali, stimolando così una risposta immunitaria antitumorale. Tra le cellule immunitarie attivate in seguito alla viroterapia si annoverano i linfociti B, i linfociti T (tra cui i linfociti T citotossici CD8⁺) le cellule Natural Killer (NK), le cellule presentanti l'antigene (APC) e i granulociti (G), tutte coinvolte nella modulazione dell'immunità antitumorale.[9]

Capitolo 3

Modellizzazione matematica della viroterapia oncolitica: strutture analitiche e complessità biologiche

3.1 Preliminari

La modellizzazione matematica applicata alla biologia tumorale rappresenta uno strumento fondamentale per l'analisi quantitativa e qualitativa dei processi complessi che regolano la progressione neoplastica e l'efficacia terapeutica [1,2,3,4,6,8]. In particolare, la viroterapia oncolitica, sebbene promettente come trattamento mirato, presenta dinamiche intrinsecamente non lineari e fortemente influenzate da fattori microambientali, interazioni immunitarie e stocasticità [1,2,3,4,6,8]. In questo capitolo si propone una rassegna critica e analitica dei principali modelli matematici impiegati per descrivere tali fenomeni, con particolare enfasi sulle strutture formali (ODE, PDE, PIDE¹), sulla dinamica spaziale e fenotipica delle popolazioni cellulari e sulle implicazioni computazionali [1,2,3,4]. Vengono inoltre confrontati approcci discreti, continui e ibridi, discutendone i vantaggi in termini di interpretabilità biologica e trattabilità analitica [1,2,3,4,8]. L'obiettivo è fornire un quadro teorico solido su cui fondare, nei capitoli successivi, lo sviluppo di modelli originali orientati all'ottimizzazione della strategia terapeutica.

3.2 Considerazioni introduttive sulla modellistica matematica applicata alle scienze biologiche

L'approccio matematico alla biologia dipende fortemente dalla scala spazio-temporale del fenomeno osservato e dal ruolo della stocasticità. I modelli si distinguono in discreti, continui o ibridi [1,2,3,4,6,8]. Nei modelli discreti, come gli automi cellulari o gli agent-based models (ABM), le cellule sono entità singole che evolvono seguendo regole deterministiche o stocastiche [1,2,3,4,6,8]. Nei modelli continui, invece, si utilizzano ODE (equazioni differenziali ordinarie) o PDE (equazioni alle derivate parziali), spesso strutturate per età, spazio o fenotipo², come ad esempio

$$\partial_t w(t, s) = D_s \partial_{ss}^2 w(t, s) + R \left(s, \int_Y w(t, s) ds \right) w(t, s) \quad ^3 \quad (3.1)$$

¹PIDE è l'acronimo di Partial Integro-Differential Equation, ovvero equazione integro-differenziale alle derivate parziali.

²Il fenotipo è l'insieme delle caratteristiche osservabili di un organismo, determinate dall'interazione tra genotipo e ambiente [1,2,3,4,6,8]. Il genotipo è l'insieme delle informazioni genetiche di un organismo, contenute nel suo DNA.

$$^3 \left[\frac{individui}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} individui + \frac{1}{h} individui \right] = \left[\frac{individui}{h} \right].$$

dove

- w è la densità di una popolazione strutturata,⁴
- t è la variabile indipendente tempo,
- $s \in Y$ variabile continua (che può riferirsi sia al genotipo che a determinanti comportamentali),
- D_s è il coefficiente di diffusione (riguardo la popolazione strutturata),
- $v(t) := \int_Y w(t, s) ds$ ⁵ è la densità totale della popolazione strutturata,
- $\partial_t w$ è il tasso di variazione della densità della popolazione strutturata,
- $D_s \partial_{ss}^2 w$ indica il termine di diffusione riguardo la popolazione strutturata in oggetto,
- Rw è il termine che indica fenomeni di crescita fenotipica [1].

In particolare, $R(s, v)$ rappresenta il tasso di crescita fenotipico, modellato tramite

$$R(s, v) = r(s) - \kappa v \quad ^6 \quad (3.2)$$

con

- $r(s)$ è la velocità di proliferazione,
- κ è il tasso di competizione interspecifica,⁷
- $-\kappa v$ è il termine che indica fenomeni di competizione interspecifica [1].

Oppure

$$R(s, v) = p(s) \left(1 - \frac{v}{C}\right) - \eta(s - \mu)^2 \quad ^8 \quad (3.3)$$

nel quale

- C è la carrying capacity (capacità di carico),
- μ è il fenotipo migliore,
- η definisce la scala temporale a cui avviene il processo [1].

L'analisi asintotica di questi modelli, spesso con metodi di tipo Hamilton–Jacobi, mostra la convergenza verso i fenotipi ottimali al diminuire della diffusione fenotipica [1,2,3,8]. L'interesse recente è nella derivazione rigorosa di modelli macroscopici da sistemi discreti attraverso limiti di campo medio o coarse-graining⁹ [1,2,3,6].

⁴Una popolazione strutturata è un modello in cui gli individui sono distinti per caratteristiche rilevanti (es. età, stato cellulare, fenotipo), influenzando dinamiche come crescita, morte o risposta a trattamenti.

⁵[individui] = [individui].

⁶ $\left[\frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} \text{ individui}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h}\right].$

⁷La competizione interspecifica è l'interazione tra specie diverse che competono per risorse comuni, influenzando reciprocamente crescita e sopravvivenza nei modelli biomedici.

⁸ $\left[\frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} \frac{\text{individui}}{\text{individui}} - \frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h}\right].$

⁹Il coarse-graining è una tecnica di modellazione che semplifica sistemi complessi riducendo il numero di variabili, mantenendo i comportamenti essenziali su scale più grandi.

3.2.1 Il caso locale: riduzione della PIDE (3.1) alla PDE di tipo Fisher–KPP

Nel caso particolare in cui il termine di crescita fenotipico R non dipenda dalla densità totale $v(t) := \int_Y w(t, s) ds$, ma sia funzione esclusivamente della densità **locale** $w(t, s)$, la formulazione (3.1) perde la sua natura integro-differenziale e si riduce a una equazione alle derivate parziali di tipo reazione - diffusione locale. In termini formali, ponendo $R(s, v) \rightarrow R_{loc}(s, w(t, s))$, si ottiene la seguente forma locale della (3.1):

$$\partial_t w(t, s) = D_s \partial_{ss}^2 w(t, s) + R_{loc}(s, w(t, s)) w(t, s)$$

dove, coerentemente con la scelta modellistica, D_s è il coefficiente di diffusione nella variabile fenotipica s e w la densità strutturata già introdotta in (3.1). Due scelte canoniche per la forma locale del termine reattivo meritano menzione. Una scelta lineare di tipo competizione locale è

$$R_{loc}(s, w) = r(s) - \kappa w,$$

che riproduce un effetto di riduzione della fitness proporzionale alla densità locale (analogo al termine $-\kappa v$ di (3.2) nella forma non locale). In alternativa, una formulazione logistica locale conduce a

$$R_{loc}(s, w) = r(s) \left(1 - \frac{w}{K(s)}\right),$$

con $K(s)$ capacità di carico locale; quest'ultima scelta, nel caso non strutturato e con coefficienti costanti, riconduce alla notissima equazione di Fisher-Kolmogorov-Petrovsky-Piskunov (Fisher–KPP). Infatti, considerando una popolazione non strutturata descritta dalla densità spaziale $\tilde{w}(x, t)$, diffusione spaziale isotropa con coefficiente D_{ns} e parametri costanti r e K , si ottiene la forma standard:

$$\partial_t \tilde{w}(x, t) = D_{ns} \partial_{xx}^2 \tilde{w}(x, t) + r \tilde{w}(x, t) \left(1 - \frac{\tilde{w}(x, t)}{K}\right), \quad ^{10}$$

equazione nota come Fisher–KPP. Qui r (o, nel caso fenotipico, $r(s)$) indica il **tasso intrinseco di proliferazione** (si veda la tabella delle grandezze per la corrispondente dimensione $[T^{-1}]$); biologicamente r determina la crescita esponenziale iniziale della popolazione in assenza di limitazioni ($\tilde{w} \ll K$). Dal punto di vista modellistico questa osservazione giustifica esplicitamente la scelta, operata nei capitoli successivi, di lavorare con PDE locali (e con le relative riduzioni ODE) invece che con PIDE: la Fisher–KPP fornisce il caso prototipico locale da cui si sviluppano le estensioni multi-specie (tumore-immunità-virus) impiegate nelle sezioni successive; eventuali effetti non locali (integrali di interazione fenotipica o spaziale) richiederebbero invece il mantenimento della forma integro-differenziale di (3.1). Si segnala infine che, nella trattazione applicativa dei Capitoli 4–11, il tasso proliferativo per alcune specie è indicato con simboli alternativi (ad esempio p per la popolazione tumorale); tale variante notazionale non modifica la corrispondenza fisico-matematica con r dichiarata qui.

3.3 Analisi teorica della viroterapia oncolitica in un contesto privo di risposta immunitaria

Nei modelli più semplici, le dinamiche virali sono implicite e si considerano solo due popolazioni: cellule tumorali non infette u e infette i . Il modello base è

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = u G(u + i) - \beta F(u, i) i \\ \frac{di}{dt} = \beta F(u, i) i - q i \end{cases} \quad (3.4)$$

¹⁰ $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] = \left[\frac{\text{mm}^2}{h} \frac{1}{\text{mm}^2} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule/mm}}{\text{cellule/mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right].$

[11](#) [12](#) [13](#) [14](#) dove

- $u(t)$ è la densità di cellule tumorali non infette,
- $i(t)$ è la densità di cellule tumorali infette,
- $\rho = u + i$ è la densità totale della popolazione tumorale (infetta + non infetta),
- $\beta > 0$ è il parametro di infezione,
- $q > 0$ tasso di lisi delle cellule infette (morte per scoppio cellulare),
- $-\beta F i$ è il termine di perdita di cellule non infette a causa dell'infezione virale (le cellule infette trasmettono il virus a quelle non infette e queste diventano infette) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$,
- $\beta F i$ è il termine di aumento delle cellule infette grazie al contagio di cellule non infette e questo termine è uguale e opposto a quello nella prima equazione (conservazione del numero totale di cellule, salvo morte) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$,
- $u G$ è il termine che descrive la crescita proliferativa delle cellule tumorali non infette (il tasso di crescita può rallentare se la somma totale di cellule (infette + non infette) si avvicina alla capacità portante del tessuto) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$,
- $-q i$ è il termine di morte delle cellule infette per lisi (cioè il virus le distrugge liberando nuove particelle virali) e questo è l'unico termine di perdita netta nel sistema $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$,
- $\frac{du}{dt}$ è il tasso di variazione temporale della densità di cellule tumorali non infette $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$,
- $\frac{di}{dt}$ è il tasso di variazione temporale della densità di cellule tumorali infette $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$,

e con $G(\rho)$ funzione di crescita tumorale, tipicamente scelta tra

- crescita esponenziale $G(\rho) = p$, [15](#)
- crescita logistica $G(\rho) = p \left(1 - \frac{\rho}{K}\right)$, [16](#)
- crescita di Gompertz $G(\rho) = p \ln\left(\frac{K}{\rho}\right)$ [\[1,12,13\]](#). [17](#)

¹¹Nel caso di infezione frequenza-dipendente:

$$\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{h}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{h mm}} \right].$$

¹²Nel caso di infezione frequenza-dipendente:

$$\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{h}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{h mm}} \right].$$

¹³Nel caso densità-dipendente:

$$\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{h}} - \frac{\text{mm}}{\text{cellule}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right].$$

¹⁴Nel caso densità-dipendente:

$$\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{mm}}{\text{cellule}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right].$$

¹⁵ $\left[\frac{1}{\text{h}} \right] = \left[\frac{1}{\text{h}} \right].$

¹⁶ $\left[\frac{1}{\text{h}} \right] = \left[\frac{1 \text{ cellule/mm}}{\text{h cellule/mm}} \right] = \left[\frac{1}{\text{h}} \right].$

¹⁷ $\left[\frac{1}{\text{h}} \right] = \left[\frac{1 \text{ cellule/mm}}{\text{h cellule/mm}} \right] = \left[\frac{1}{\text{h}} \right].$

$F(u, i)$ è la funzione di infezione (funzione che descrive l'interazione tra cellule infette e non infette, cioè come avviene l'infezione), che può essere density-dependent ($F = u$)¹⁸ o frequency-dependent¹⁹

$$F(u, i) = \frac{u}{u + i + \epsilon} \quad (3.5)$$

²⁰ dove ϵ evita la singolarità in assenza di popolazioni [1]. Inoltre, $p > 0$ è il tasso di proliferazione massimo e K (carrying capacity) ha la proprietà che $G(K) = 0$ e quindi la crescita si arresta quando raggiunge questo valore [1].

L'interpretazione biologica globale del modello (3.4) sussiste nel dire che le cellule tumorali non infette si moltiplicano ma vengono anche infettate dal virus; le cellule infette derivano dalla trasformazione delle cellule sane e muoiono per effetto del virus; il sistema modella la propagazione dell'infezione all'interno del tumore, senza tener conto esplicitamente delle particelle virali libere (che vengono "incorporate" nel tasso di infezione β) [1].

3.4 Approcci matematici per lo studio delle interazioni tra tumori, risposta immunitaria e viroterapia oncolitica

3.4.1 Modello ODE senza virus

Il modello base di interazione cancro–sistema immunitario si struttura su due equazioni tipo predatore-preda

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = u G(u) - H_u(u, z) u \\ \frac{dz}{dt} = A(u, z) z - H_z(u, z) z - q_z(z) z + S_0(t) \end{cases} \quad (3.6)$$

²¹ ²² dove

- z rappresenta la densità di cellule immunitarie generiche (per esempio T-cells, macrofagi);
- G è il tasso di crescita tumorale;
- $H_u(u, z)$ è il tasso di distruzione tumorale da parte del sistema immunitario;
- $H_z(u, z)$ indica inibizione immunitaria da parte del tumore;
- S_0 è una funzione che modella una fonte esterna di cellule immunitarie indipendente dal tumore e dalla concentrazione di cellule immunitarie (per esempio immunoterapia), che può variare nel tempo;
- $A(u, z)$ è una funzione che modella il fatto che le cellule immunitarie vengono reclutate dalle interazioni con il tumore,
- $q_z(z) > 0$ è il tasso di morte cellulare per autoregolazione;
- $u F$ è il termine di crescita del tumore (il tumore cresce per proliferazione cellulare, il tumore prospetta più velocemente se è piccolo e rallenta quando le risorse scarseggiano) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$;

¹⁸Infezione densità-dipendente vuol dire che il tasso di contagio aumenta con la quantità di cellule non infette disponibili.

¹⁹L'infezione frequenza-dipendente è più realistica in ambienti con spazio limitato.

²⁰ $\emptyset = \left[\frac{\text{cellule}/\text{mm}}{\text{cellule}/\text{mm} + \text{cellule}/\text{mm} + \text{cellule}/\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}/\text{mm}}{\text{cellule}/\text{mm}} \right] = \emptyset.$

²¹ $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \cdot \frac{1}{\text{h}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{h mm}} \right].$

²² $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \text{h}} \right] = \left[\frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{h mm}} \right].$

- $-H_u(u, z) u$ è il termine che descrive l'attacco del sistema immunitario (le cellule immunitarie attaccano ed eliminano le cellule tumorali in quanto H_u è una funzione che aumenta con z ovvero con maggiore risposta immunitaria) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$;
- $A(u, z) z$ è il termine di attivazione o reclutamento immunitario (le cellule immunitarie si attivano o proliferano in risposta alla presenza del tumore e può rappresentare proliferazione locale, reclutamento di nuove cellule immunitarie dal sangue o linfonodi, maggiore attivazione se u è alto) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$;
- $-H_z(u, z) z$ è il termine di soppressione immunitaria da parte del tumore (il tumore può produrre molecole immunosoppressive che inibiscono o uccidono le cellule immunitarie e questo termine rappresenta una strategia di evasione immunitaria) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$;
- $-q_z(z) z$ è il termine di morte naturale o autoregolazione (le cellule immunitarie possono morire per apoptosi dopo l'attivazione oppure essere regolate da meccanismi omeostatici (feedback negativo)) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$;
- $S_0(t)$ è il termine che rappresenta sorgente immunitaria esterna (immunoterapia, stimoli ambientali o infiammatori non direttamente legati al tumore) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$;
- $\frac{dz}{dt}$ è il tasso di variazione temporale della densità di cellule immunitarie $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right]$ [1,12,13].

Le interazioni includono stimolazione, inibizione, autoregolazione e interventi esterni (ad esempio immunoterapie) [1,2,3,8].

Il quadro biologico complessivo suggerisce che il tumore cresce, ma può essere rallentato o eliminato dal sistema immunitario; inoltre il sistema immunitario stesso può essere potenziato (dall'infiammazione, da S_0), ma anche soppresso dal tumore [1,2,3]. Il modello è flessibile: può descrivere scenari in cui il tumore viene eliminato, convive col sistema immunitario o lo sopprime completamente [1,2,8].

3.4.2 Modello ODE completo con virus

Il modello base di interazione cancro–sistema immunitario-virus si struttura su tre equazioni, ovvero

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = u G(u, i) - H_u(u, z) z - \beta F(u, i) i \\ \frac{dz}{dt} = A(u, z, i) z - H_z(u, z, i) z - q_z(z) z + S_0(t) \\ \frac{di}{dt} = \beta F(u, i) i - q i - H_i(i, z) z \end{cases} \quad (3.7)$$

²³ ²⁴ ²⁵ ove H_i (o meglio $H_i z$ ²⁶) tiene conto del fatto che consideriamo anche una popolazione di cellule tumorali infette [1,12,13].

Tale sistema ammette dinamiche complesse, inclusi cicli limite stabili (biforcazione di Hopf) e multistabilità [1,2,3]. L'efficacia terapeutica dipende fortemente dalla specificità dell'attività immunitaria: cellule T virus-specifiche possono rivelarsi deleterie, mentre le T tumor-specifiche risultano benefiche [1,2,3,4,6,8].

$$^{23} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right].$$

$$^{24} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{h \cdot \text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h \cdot \text{mm}} \right].$$

$$^{25} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right] = \left[\frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right].$$

$$^{26} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} \cdot \text{h}} \right].$$

3.5 Modelli matematici dell’ipossia e del suo impatto sull’efficacia delle terapie oncologiche

3.5.1 Modelli per lo sviluppo tumorale in ipossia

Si distinguono approcci con compartimenti discreti (normoische/ipoische/necrotiche)²⁷ e strutture continue [1,2,3]. Le equazioni del tipo

$$R(s, O, v) = a(O) - b(O) (s - \mu(O))^2 - \kappa v \quad 28$$

oppure

$$R(s, O, v) = p(s, O) \left(1 - \frac{v}{C}\right) - \eta(s - \mu(O))^2, \quad 29$$

con O concentrazione dell’ossigeno [1].

Le equazioni di cui sopra permettono di modellare l’adattamento fenotipico all’ossigeno [1,2,3,8]. I modelli possono essere estesi a strutture spaziali ed epigenetiche per descrivere il trade-off proliferazione-sopravvivenza e proliferazione-motilità [1,2,3,4].

3.5.2 Effetti su terapie

- **Chemioterapia:** effetto modellato da un termine di morte lineare; l’efficacia decresce con l’ipossia [1,2,3,4].
- **Radioterapia:** la frazione di cellule tumorali sopravvissute alla radioterapia è modellata attraverso una relazione lineare-quadratica, i cui parametri dipendono dall’ossigenazione e, talvolta, dai tratti epigenetici; l’ipossia ostacola l’efficacia della terapia sia per la resistenza delle cellule sia per il ruolo dell’ossigeno nel danno al DNA [1,2,3,4].
- **Viroterapia oncolitica:** infezione inefficiente in cellule ipoische, modellata con riduzione del tasso d’infusione $\beta = \beta(O)$; in alcuni modelli spaziali, si usano macrofagi vettori attivati dall’ipossia [1,2,3,4].

²⁷L’ipossia è una condizione di carenza di ossigeno nei tessuti, modellata matematicamente per studiarne gli effetti su crescita cellulare, risposta ai trattamenti e dinamiche tumorali.

²⁸ $\begin{bmatrix} \frac{1}{h} \end{bmatrix} = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} - \frac{1}{h \text{ individui}} \text{ individui} \right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} - \frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} \right].$

²⁹ $\begin{bmatrix} \frac{1}{h} \end{bmatrix} = \left[\frac{1}{h} \frac{\text{individui}}{\text{individui}} - \frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} \right].$

Parte II

**Seconda parte: dinamica in assenza di
terapia vironcolitica**

Capitolo 4

Il modello matematico in assenza di terapia vironcolitica

L'aspetto innovativo di questo capitolo risiede nel fatto di aver costruito il modello matematico senza virus presentando la costruzione dettagliata del modello ad agenti, la sua derivazione continua e la riduzione ODE, con analisi di stabilità e studio teorico di onde viaggianti (ragionando sulla falsa riga del capitolo 3 di [1]).

4.1 Interazione tra il sistema immunitario e le cellule tumorali in assenza di virus oncolitici

4.1.1 Modello ad agenti

Il framework di modellizzazione viene sviluppato considerando le cellule immunitarie come agenti che, analogamente alle cellule tumorali, occupano posizioni su un reticolo discreto [1,2,3]. Si considera inoltre la presenza di un agente chemoattrattante, secreto dalle cellule tumorali, il quale orienta il movimento delle cellule immunitarie; la sua concentrazione è modellata come una funzione discreta e non negativa [1,2,3]. Si osservi che il modello adottato è di tipo ibrido discreto-continuo, in quanto la concentrazione del chemoattrattante è ottenuta attraverso la discretizzazione di una funzione continua [1,2,3]. Per chiarezza espositiva, in questa sezione si limita l'analisi al caso unidimensionale; tuttavia, l'estensione a spazi di dimensione superiore non comporterebbe difficoltà concettuali aggiuntive [1,2,3].

In particolare, in questa sottosezione, consideriamo un ambiente biologico nel quale interagiscono cellule immunitarie, chemoattrattante e cellule tumorali NON infette da eventuali virus oncolitici (senza, quindi, ipotizzare la presenza di tali virus), escludendo di fatto la presenza di cellule tumorali infette (per rappresentazione schematica della dinamica cellulare nei modelli stocastici riferirsi alla Figura 4.1).

Consideriamo la discretizzazione temporale $t_n = \tau n$, con $n \in \mathbb{N}_0$, $0 < \tau << 1$ (τ è chiamato passo di discretizzazione temporale), e il dominio spaziale $\Omega \subseteq \mathbb{R}$ con discretizzazione $x_j = \delta j$, con $j \in \mathbb{Z}$, $0 < \delta << 1$ (δ è chiamato passo di discretizzazione spaziale) [1,2,3]. Ipotizziamo che τ sia sufficientemente piccolo da garantire che tutte le probabilità definite di seguito siano minori di 1 [1,2,3]. Indichiamo il numero di cellule immunitarie ed il numero di cellule tumorali non infette che occupano la posizione x_j al tempo t_n rispettivamente con Z_j^n e U_j^n ; le corrispondenti densità sono

$$z_j^n := \frac{Z_j^n}{\delta},$$

¹

$$u_j^n := \frac{U_j^n}{\delta},$$

¹ $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right].$

²

$$\rho_j^n := u_j^n,$$

dove più esplicitamente abbiamo che

$$Z_j^n = Z(x_j, t_n), \quad U_j^n = U(x_j, t_n), \quad z_j^n = z(x_j, t_n), \quad u_j^n = u(x_j, t_n) = \rho_j^n = \rho(x_j, t_n).$$

Denotiamo con ϕ_j^n la concentrazione del chemoattrattante nella posizione x_j al tempo t_n ($\phi_j^n = \phi(x_j, t_n)$). Poiché le scale spazio-temporali per la dinamica del chemoattrattivo sono molto diverse da quelle cellulari, le descriviamo con un'equazione di bilancio discreto deterministica [1,2,3]. Le cellule tumorali proliferano, si muovono e muoiono; la dinamica del chemoattrattante e delle cellule immunitarie rappresenta una novità e assomiglia ad altri modelli presenti in letteratura [1]. Presumiamo che venga stimolato il sistema immunitario aumentando il numero di cellule immunitarie nell'area e indirizzandole verso le cellule tumorali (nel nostro caso non infette); una volta che una cellula immunitaria entra in contatto con una cellula tumorale, è in grado di ucciderla [1,2,3].

(a) Dinamica delle cellule tumorali non infette

Il modello più semplice di movimento presuppone che non vi sia alcuna influenza della densità cellulare né alcuna direzione preferenziale del movimento; in questo caso diciamo che ad ogni istante di tempo t_n una cellula tumorale non infetta che si trova nel punto x_j può spostarsi nei punti $j \pm 1$ del reticolo con probabilità

$$F_{j \rightarrow j \pm 1}^n := \frac{\theta_u}{2} \quad (4.1)$$

³ con $\theta_u \in [0, 1]$ (parametro caratteristico per le cellule non infette). Si tratta di un classico moto aleatorio non polarizzato [1,2,3].

D'altra parte, poiché la proliferazione cellulare è limitata dalla capacità di carico del sistema, risulta plausibile considerare una riduzione della motilità in condizioni di elevata densità cellulare [1,2,3]. In tal contesto, il movimento cellulare viene ammesso unicamente lungo il gradiente di pressione, ovvero in direzione decrescente della stessa: la probabilità di spostamento risulta quindi funzione della differenza di pressione tra la posizione iniziale della cellula e la posizione bersaglio [1,2,3]. In tal caso ad ogni istante di tempo t_n una cellula tumorale non infetta che si trova nel punto x_j può spostarsi nei punti $j \pm 1$ del reticolo con probabilità

$$F_{j \rightarrow j \pm 1}^n := \theta_u \frac{(\rho_j^n - \rho_{j \pm 1}^n)_+}{2P} = \theta_u \frac{(u_j^n - u_{j \pm 1}^n)_+}{2P} \quad (4.2)$$

⁴ dove $z_+ := \max(z, 0)$, P è la pressione omeostatica e $\theta_u \in [0, 1]$ come prima. Osserviamo che, se $\rho_j^n \leq P$ per ogni j , allora tutte le probabilità sono tra 0 ed 1. Nel caso particolare in cui $\rho_j^n = P$ e $\rho_{j-1}^n = \rho_{j+1}^n = 0$ le due definizioni danno gli stessi valori di probabilità; in ogni altro caso, le probabilità di movimento indicate nell'equazione (4.1) sono maggiori di quelle indicate nell'equazione (4.2).

Supponiamo che la probabilità di proliferazione diminuisca all'aumentare della pressione e si arresti a una certa pressione omeostatica $P > 0$; un valore di pressione superiore a P provoca la morte della cellula tumorale non infetta [1,2,3]. Data una funzione decrescente liscia $G : [0, +\infty] \rightarrow \mathbb{R}$ tale che $G(P) = 0$, si permette che una cellula tumorale non infetta che occupa la posizione x_j al tempo t_n si riproduca con probabilità $\tau G(\rho_j^n)_+$ ⁵, muoia con probabilità $\tau G(\rho_j^n)_-$, e rimangono quiescenti con probabilità $1 - \tau G(\rho_j^n)_+ - \tau G(\rho_j^n)_-$ = $1 - \tau |G(\rho_j^n)|$ ⁶ [1,2,3]. In queste formule, $z_+ := \max(z, 0)$ e $z_- := \max(-z, 0)$. Quando avviene una riproduzione, una nuova cellula tumorale non infetta viene posizionata nello stesso sito del reticolo [1,2,3]. Il fatto che la proliferazione si arresti al di sopra di P garantisce che, per $\tau \rightarrow 0$, una popolazione di cellule la cui

² $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right].$

³ $\mathbb{I} = []$.

⁴ $\mathbb{I} = \left[\frac{\text{cellule/mm}}{\text{cellule/mm}} \right] = []$.

⁵ $\mathbb{I} = \left[h \frac{1}{h} \right] = []$.

⁶ $\mathbb{I} = \left[-h \frac{1}{h} \right] = []$.

pressione iniziale è inferiore al valore omeostatico abbia meno probabilità di acquisire un valore di pressione superiore a questo livello in momenti successivi [1,2,3]. In questo contesto, dobbiamo specificare con forza che si suppone che la pressione locale sia data da una relazione barotropica della forma $\rho_j^n = \Pi(u_j^n)$ [1,2,3]. In questa sezione ci limitiamo al caso $\Pi(z) = z$ (quindi la pressione è in realtà la densità totale delle cellule tumorali non infette), ma la discussione di questa sezione è valida anche per funzioni lisce non decrescenti più generali $\Pi : [0, +\infty) \rightarrow [0, +\infty)$ tali che $\Pi(0) = 0$ [1,2,3]. Pur riconoscendo che esistano differenze nel processo mediante il quale il sistema raggiunge la capacità di carico e nel comportamento del modello nel limite del continuum, appare che il comportamento complessivo del tumore non sia significativamente influenzato dalle diverse formulazioni funzionali [1,2,3]. Per semplicità, nella sezione in oggetto limiteremo la nostra analisi principalmente alla crescita logistica, ovvero

$$G(\rho) = p \left(1 - \frac{\rho}{P}\right)$$

⁷ dove $p > 0$ è il tasso massimo di duplicazione [1,2,3]. Osserviamo che la capacità di carico del sistema è $K := \Pi^{-1}(P)$; poiché nel caso di nostro interesse $\Pi(z) = z$, abbiamo in realtà $P = K$. Nel contesto del movimento cellulare non orientato, consideriamo anche il caso di proliferazione indipendente dalla pressione, ossia $G(\rho) = p$ [1,2,3]. Sebbene una crescita esponenziale illimitata non sia realistico in alcuno scenario biologico, è possibile ipotizzare che, in determinate circostanze, la capacità di carico possa essere sufficientemente elevata da non influenzare significativamente le fasi iniziali della dinamica tumorale [1,2,3].

Supponiamo che le cellule tumorali (non infette) possano essere uccise dall'azione citotossica delle cellule immunitarie al contatto; ciò avviene a una velocità proporzionale alla densità delle cellule immunitarie [1,2,3]. Si suppone che le cellule tumorali (non infette) possano essere eliminate tramite l'azione citotossica delle cellule immunitarie al contatto, con un tasso di eliminazione proporzionale alla densità delle cellule immunitarie [1,2,3]. Ad ogni istante di tempo t_n una cellula tumorale non infetta nel punto x_j può morire con probabilità $\tau \zeta z_i^n / K$ ⁸, dove K è la capacità di carico (in inglese chiamata "carrying capacity") e $\zeta > 0$ è il tasso di interazione delle cellule tumorali non infette con le cellule immunitarie [1,2,3]. Notare che tale probabilità dipende dalla densità delle cellule immunitarie e non dal loro numero assoluto; questo ci permetterà di prendere i limiti in modo più accurato [1,2,3].

(b) Dinamica del chemoattrattante

Assumiamo che la cellula tumorale non infetta produce chemoattrattante ad un tasso $\gamma_\phi > 0$. La densità del chemoattrattante non può crescere illimitatamente, quindi si satura a $\phi^* > 0$. Anche il chemoattrattante decade a una velocità $q_\phi > 0$ e diffonde. L'equazione di bilancio risultante è

$$\phi_j^{n+1} = \phi_j^n + \tau D_\phi \frac{\phi_{j+1}^n + \phi_{j-1}^n - 2\phi_j^n}{\delta^2} + \tau \gamma_\phi u_j^n (\phi^* - \phi_j^n) - \tau q_\phi \phi_j^n$$

⁹ dove $\phi_j^{n+1} = \phi(x_j, t_{n+1})$, $\phi_j^n = \phi(x_j, t_n)$, $\phi_{j\pm 1}^n = \phi(x_{j\pm 1}, t_n)$ e D_ϕ è il coefficiente di diffusione (del chemoattrattante).

(c) Dinamica delle cellule immunitarie

Si ipotizza che vi sia un afflusso costante di cellule immunitarie nel microambiente, indipendentemente dalla presenza di cellule tumorali [1,2,3]. Pertanto, una cellula immunitaria appare nel punto x_j al passo temporale t_n con probabilità $\tau \delta S_j^n$, data da

$$S_j^n = S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j)$$

$${}^7 \left[\frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1 \text{ cellule/mm}}{h \text{ cellule/mm}} \right] = \left[\frac{1}{h} \right].$$

$${}^8 [] = \left[h \frac{1/h \text{ cellule/mm}}{\text{cellule/mm}} \right] = [].$$

$${}^9 \left[\frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{\mu g}{mm} + h \frac{mm^2}{h} \frac{\mu g/mm + \mu g/mm + \mu g/mm}{mm^2} + h \frac{mm}{h \text{ cellule}} \frac{\text{cellule}}{mm} \left(\frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right) - h \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} \right] = \\ \left[\frac{\mu g}{mm} + \frac{\mu g}{mm} + \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{\mu g}{mm} \right].$$

¹⁰ dove $\mathbf{1}_\omega$ è la funzione indicatrice dell'insieme $\omega \subset \Omega$, $S_0 > 0$ è il tasso di afflusso di base. **Possiamo variare ω per modellare il fatto che alcune aree del tumore sono più difficili da raggiungere per le cellule immunitarie (per esempio a causa della scarsa vascularizzazione)** [1,2,3].

Supponiamo quindi che una cellula immunitaria che occupa la posizione x_j al tempo t_n si muova verso il punto reticolare $x_{j\pm 1}$ con probabilità $F_{j\rightarrow j\pm 1}^n$ e rimanga nella sua posizione iniziale con probabilità $1 - F_{j\rightarrow j-1}^n - F_{j\rightarrow j+1}^n$ [1,2,3]. Consideriamo sia il movimento casuale e non orientato, sia il movimento chemiotattico lungo il gradiente del chemoattrattante, con il secondo che dipende dalla differenza tra la concentrazione di chemoattrattante nella posizione iniziale della cellula e quella nel punto bersaglio [1,2,3]. Stabiliamo quindi

$$F_{j\rightarrow j\pm 1}^n := \frac{\theta_z}{2} + \nu \frac{(\phi_{j\pm 1}^n - \phi_j^n)_+}{2\phi^*} \quad (4.3)$$

¹¹ dove $z_+ := \max(z, 0)$, ϕ^* la densità di saturazione del chemoattrattante e $\theta_z, \nu \in [0, 1]$ con $\theta_z + \nu < 1$. Osserviamo che, se $0 \leq \phi_j^n \leq \phi^*$ per ogni j , allora tutte le probabilità sono tra 0 ed 1. Infine, ipotizziamo che a ogni intervallo temporale una cellula immunitaria muoia con probabilità τq_z , dove $q_z > 0$ è un tasso di mortalità costante.

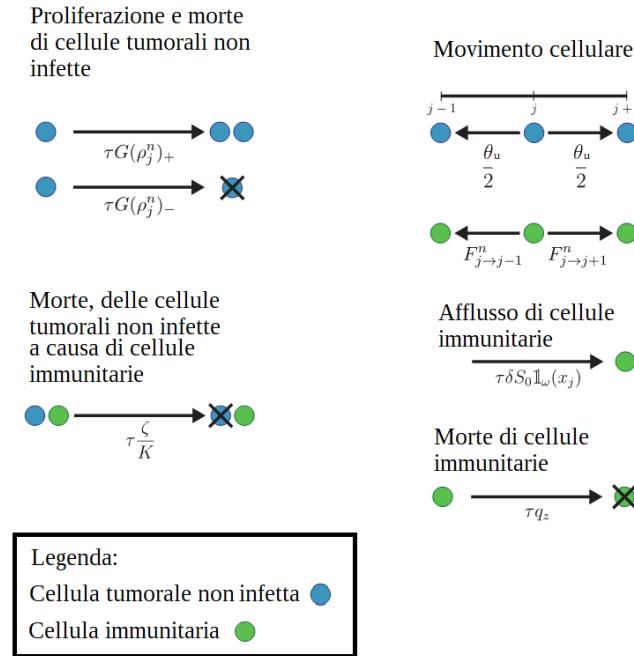


Figura 4.1. Rappresentazione schematica delle regole che governano la dinamica cellulare nei modelli stocastici. Le cellule tumorali non infette sono rappresentate in blu e le cellule immunitarie in verde. Le cellule tumorali non infette possono proliferare o morire a seconda della densità totale, muoversi e morire a contatto con le cellule immunitarie. Le cellule immunitarie possono entrare nel dominio, muoversi con le probabilità indicate nell'equazione (4.3) e morire con probabilità costante. Il modello considera anche la dinamica del chemoattrattante, che non è inclusa nella figura a causa del diverso approccio modellistico adottato, cioè basato sulla densità e deterministico, invece che individuale e stocastico. **Lo schema proposto deriva da una rielaborazione di quello relativo all'infezione da virus oncolitici, riportato in [1,2,3].**

¹⁰ $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right].$

¹¹ $\mathbb{I} = \left[\frac{\mu\text{g}/\text{mm} - \mu\text{g}/\text{mm}}{\mu\text{g}/\text{mm}} \right] = \left[\frac{\mu\text{g}/\text{mm}}{\mu\text{g}/\text{mm}} \right] = \mathbb{I}.$

4.1.2 Derivazione formale del corrispondente modello continuo

Adesso deriviamo la controparte continua del modello ad agenti descritto nel paragrafo precedente.

(a) Dinamica delle cellule tumorali non infette

Le cellule non infette possono inizialmente migrare, successivamente proliferare o andare incontro ad apoptosi in funzione del valore della pressione, quindi infettarsi e infine essere eliminate dalle cellule del sistema immunitario [1,2,3]. Il principio di bilancio di massa conduce alla seguente equazione

$$u_j^{n+1} = \left[\frac{\theta_u}{2} u_{j-1}^n + \frac{\theta_u}{2} u_{j+1}^n + (1 - \theta_u) u_j^n \right] [1 + \tau G(u_j^n)_+ - \tau G(u_j^n)_-] \left(1 - \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n \right).$$

Utilizzando la relazione algebrica $x_+ - x_- = x$, questo si semplifica come

$$u_j^{n+1} = \left[\frac{\theta_u}{2} u_{j-1}^n + \frac{\theta_u}{2} u_{j+1}^n + (1 - \theta_u) u_j^n \right] [1 + \tau G(u_j^n)] \left(1 - \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n \right).$$

Definiamo

$$\begin{aligned} \Phi &:= \frac{\theta_u}{2} u_{j-1}^n + \frac{\theta_u}{2} u_{j+1}^n - \theta_u u_j^n \\ &= \frac{\theta_u}{2} (u_{j-1}^n + u_{j+1}^n - 2 u_j^n) \\ &= \frac{\theta_u}{2} \delta^2 \frac{u_{j-1}^n + u_{j+1}^n - 2 u_j^n}{\delta^2} \end{aligned}$$

in modo che l'equazione precedente diventi

$$\begin{aligned} u_j^{n+1} &= \underbrace{\left(\frac{\theta_u}{2} u_{j-1}^n + \frac{\theta_u}{2} u_{j+1}^n - \theta_u u_j^n + u_j^n \right)}_{:= \Phi} [1 + \tau G(u_j^n)] \left(1 - \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n \right) \\ &\Rightarrow u_j^{n+1} = (u_j^n + \Phi) [1 + \tau G(u_j^n)] \left(1 - \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n \right) \\ &\Rightarrow u_j^{n+1} = [u_j^n + u_j^n \tau G(u_j^n) + \Phi + \tau \Phi G(u_j^n)] \left(1 - \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n \right) \\ &\Rightarrow u_j^{n+1} = u_j^n + u_j^n \tau G(u_j^n) + \Phi + \tau \Phi G(u_j^n) - u_j^n \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n - u_j^n \tau^2 G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n - \tau \Phi \frac{\zeta}{K} z_j^n - \tau^2 \Phi G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n \\ &\Rightarrow u_j^{n+1} - u_j^n = u_j^n \tau G(u_j^n) + \Phi + \tau \Phi G(u_j^n) - u_j^n \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n - u_j^n \tau^2 G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n - \tau \Phi \frac{\zeta}{K} z_j^n - \tau^2 \Phi G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n \\ &\Rightarrow \frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\tau} = u_j^n G(u_j^n) + \frac{\Phi}{\tau} + \Phi G(u_j^n) - u_j^n \frac{\zeta}{K} z_j^n - u_j^n \tau G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n - \Phi \frac{\zeta}{K} z_j^n - \tau \Phi G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n \\ &\Rightarrow \frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\tau} = G(u_j^n) u_j^n - \frac{\zeta}{K} u_j^n z_j^n + \underbrace{\frac{\Phi}{\tau} + \Phi G(u_j^n) - u_j^n \tau G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n - \Phi \frac{\zeta}{K} z_j^n - \tau \Phi G(u_j^n) \frac{\zeta}{K} z_j^n}_{H_1} \\ &\Rightarrow \frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\tau} = G(u_j^n) u_j^n - \frac{\zeta}{K} u_j^n z_j^n + \frac{\Phi}{\tau} + H_1 \end{aligned} \tag{4.4}$$

e osserviamo che ogni termine di H_1 viene moltiplicato per τ o per Φ .

Supponiamo ora che esista una funzione $u \in C^2([0, +\infty) \times \mathbb{R})$ tale che $u_j^n = u(x_j, t_n) = u$ (da ora in poi omettiamo gli argomenti delle funzioni calcolate in (t_n, x_j)); quindi, possiamo usare le espansioni di Taylor per u nel tempo e nello spazio come segue

$$u_j^{n+1} = u(t_n + \tau, x_j) = u + \tau \partial_t u + \mathcal{O}(\tau^2),$$

$$u_{j\pm 1}^n = u(t_n, x_j \pm \delta) = u \pm \delta \partial_x u + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 u + \mathcal{O}(\delta^3).$$

Ciò implica questo

$$\begin{aligned}\Phi &:= \frac{\theta_u}{2} \delta^2 \frac{u - \delta \partial_x u + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 u + \mathcal{O}(\delta^3) + u + \delta \partial_x u + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 u + \mathcal{O}(\delta^3) - 2u}{\delta^2} \\ &= \frac{\theta_u}{2} \delta^2 \frac{\delta^2 \partial_{xx}^2 u}{\delta^2} + \mathcal{O}(\delta^3) \\ &= \frac{\theta_u}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 u + \mathcal{O}(\delta^3)\end{aligned}$$

e, quindi $H_1 = \mathcal{O}(\tau) + \mathcal{O}(\delta^2)$. Inoltre

$$\begin{aligned}\frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\tau} &:= \frac{u + \tau \partial_t u + \mathcal{O}(\tau^2) - u}{\tau} \\ &= \frac{\tau \partial_t u}{\tau} + \mathcal{O}(\tau^2) \\ &= \partial_t u + \mathcal{O}(\tau^2).\end{aligned}$$

L'eq. (4.4) diventa

$$\partial_t u + \mathcal{O}(\tau^2) = \theta_u \frac{\delta^2}{2\tau} \partial_{xx}^2 u + G(u) u - \frac{\zeta}{K} u z + \mathcal{O}(\tau) + \mathcal{O}(\delta^2).$$

Passando al limite $\delta, \tau \rightarrow 0$ in modo tale che $\frac{\delta^2}{2\tau} \rightarrow \tilde{D}$, otteniamo

$$\partial_t u = \theta_u \tilde{D} \partial_{xx}^2 u + G(u) u - \frac{\zeta}{K} u z$$

12 .

(b) Dinamica del chemoattrattante

Il chemoattrattivo è prodotto dalle cellule tumorali, decade a velocità costante e si diffonde, come spiegato quando abbiamo parlato di modello ad agenti; la sua dinamica è descritta dall'equazione

$$\phi_j^{n+1} = \phi_j^n + \tau D_\phi \frac{\phi_{j+1}^n + \phi_{j-1}^n - 2\phi_j^n}{\delta^2} + \tau \gamma_\phi u_j^n (\phi^* - \phi_j^n) - \tau q_\phi \phi_j^n$$

che può essere scritta come

$$\phi_j^{n+1} - \phi_j^n = \tau D_\phi \frac{\phi_{j+1}^n + \phi_{j-1}^n - 2\phi_j^n}{\delta^2} + \tau \gamma_\phi u_j^n (\phi^* - \phi_j^n) - \tau q_\phi \phi_j^n$$

ovvero

$$\frac{\phi_j^{n+1} - \phi_j^n}{\tau} = D_\phi \frac{\phi_{j+1}^n + \phi_{j-1}^n - 2\phi_j^n}{\delta^2} + \gamma_\phi u_j^n (\phi^* - \phi_j^n) - q_\phi \phi_j^n.$$

Supponiamo ora che esista una funzione $\phi \in C^2([0, +\infty) \times \mathbb{R})$ tale che $\phi_j^n = \phi(x_j, t_n) = \phi$. Allora chiaramente il termine di diffusione discreto converge alla derivata seconda di ϕ , quindi per $\tau, \delta \rightarrow 0$ otteniamo

$$\partial_t \phi = D_\phi \partial_{xx}^2 \phi + \gamma_\phi u (\phi^* - \phi) - q_\phi \phi.$$

13

$$\begin{aligned}&\stackrel{12}{=} \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{cellule}{mm} + \frac{1}{h} \frac{cellule}{mm} - \frac{1/h}{cellule/mm} \frac{cellule}{mm} \frac{cellule}{mm} \right] \\ &\left[\frac{cellule}{mm h} + \frac{cellule}{mm h} - \frac{cellule}{mm h} \right] = \left[\frac{cellule}{mm h} \right]. \\ &\stackrel{13}{=} \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{\mu g}{mm} + \frac{mm}{h cellule} \frac{cellule}{mm} \left(\frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right) - \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{\mu g}{mm h} + \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} - \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} \right] = \\ &\left[\frac{\mu g}{mm h} \right].\end{aligned}$$

(c) Dinamica delle cellule immunitarie

Le cellule immunitarie possono prima muoversi, poi morire. Inoltre, nuove cellule immunitarie possono entrare nel dominio. Il principio di bilancio di massa fornisce l'equazione

$$z_j^{n+1} = [F_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + F_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n + (1 - F_{j \rightarrow j-1}^n - F_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n] (1 - \tau q_z) + \tau S_j^n$$

con

$$F_{j \rightarrow j \pm 1}^n := \frac{\theta_z}{2} + \nu \underbrace{\frac{(\phi_{j \pm 1}^n - \phi_j^n)_+}{2 \phi^*}}_{:= \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n} \Rightarrow F_{j \rightarrow j \pm 1}^n := \frac{\theta_z}{2} + \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n$$

e

$$S_j^n = S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j).$$

Si osservi che il termine sorgente non viene più moltiplicato per δ , poiché stiamo considerando la densità cellulare. L'equazione precedente può essere scritta come

$$\begin{aligned} z_j^{n+1} &= [F_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + F_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n + z_j^n - (F_{j \rightarrow j-1}^n + F_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n] (1 - \tau q_z) + \tau S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j) \\ \Rightarrow z_j^{n+1} &= [z_j^n - (F_{j \rightarrow j-1}^n + F_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n + F_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + F_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n] (1 - \tau q_z) + \tau S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j) \\ &\quad := \Xi \\ \Rightarrow z_j^{n+1} &= (z_j^n + \Xi) (1 - \tau q_z) + \tau S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j) \\ \Rightarrow z_j^{n+1} &= z_j^n + \Xi - z_j^n \tau q_z - \Xi \tau q_z + \tau S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j). \end{aligned} \tag{4.5}$$

Più esplicitamente, abbiamo che

$$\begin{aligned} \Xi &= -(F_{j \rightarrow j-1}^n + F_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n + F_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + F_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n \\ \Rightarrow \Xi &= -\left(\frac{\theta_z}{2} + \tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \frac{\theta_z}{2} + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n\right) z_j^n + \left(\frac{\theta_z}{2} + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n\right) z_{j-1}^n + \left(\frac{\theta_z}{2} + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n\right) z_{j+1}^n \\ \Rightarrow \Xi &= -\theta_z z_j^n - (\tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n + \frac{\theta_z}{2} z_{j-1}^n + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + \frac{\theta_z}{2} z_{j+1}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n \\ \Rightarrow \Xi &= -(\tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n + \frac{\theta_z}{2} z_{j-1}^n + \frac{\theta_z}{2} z_{j+1}^n - \frac{2}{2} \theta_z z_j^n \\ \Rightarrow \Xi &= -\underbrace{(\tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n}_{:= \Xi_2} + \underbrace{\tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n}_{:= \Xi_1} + \theta_z \underbrace{\frac{z_{j-1}^n + z_{j+1}^n - 2 z_j^n}{2}}_{:= \Xi_1} \\ \Rightarrow \Xi &= \Xi_1 + \Xi_2 \end{aligned}$$

quindi

$$\begin{aligned} \Xi_1 &= \theta_z \frac{z_{j-1}^n + z_{j+1}^n - 2 z_j^n}{2}, \\ \Xi_2 &= -(\tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n. \end{aligned}$$

Dividendo entrambi i membri della (4.5) per τ e riorganizzando i termini, otteniamo

$$\begin{aligned} z_j^{n+1} - z_j^n &= \Xi - \tau q_z z_j^n - \tau q_z \Xi + \tau S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j) \\ \Rightarrow \frac{z_j^{n+1} - z_j^n}{\tau} &= \frac{\Xi}{\tau} - q_z z_j^n - q_z \Xi + S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j). \end{aligned} \tag{4.6}$$

Supponiamo ora che esista una funzione $z \in C^2([0, +\infty) \times \mathbb{R})$ tale che $z_j^n = z(x_j, t_n) = z$, quindi

$$z_j^{n+1} = z(t_n + \tau, x_j) = z + \tau \partial_t z + \mathcal{O}(\tau^2),$$

$$z_{j \pm 1}^n = z(t_n, x_j \pm \delta) = z \pm \delta \partial_x z + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3).$$

Ciò implica che

$$\begin{aligned}\Phi &:= \frac{\theta_z}{2} \delta^2 z - \delta \partial_x z + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3) + z + \delta \partial_x z + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3) - 2z \\ &= \frac{\theta_z}{2} \delta^2 \frac{\partial_{xx}^2 z}{\delta^2} + \mathcal{O}(\delta^3) \\ &= \frac{\theta_z}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3).\end{aligned}$$

Inoltre, le ipotesi su ϕ implicano che

$$\begin{aligned}\begin{cases} \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n := \nu \frac{(\phi_{j \pm 1}^n - \phi_j^n)_+}{2 \phi^*} \\ \phi_{j \pm 1}^n = \phi(t_n, x_j \pm \delta) = \phi \pm \delta \partial_x \phi + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \end{cases} \\ \Rightarrow \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} \left[\phi \pm \delta \partial_x \phi + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) - \phi \right]_+ \\ \Rightarrow \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} \left[\pm \delta \partial_x \phi + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right]_+ \\ \Rightarrow \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \mathcal{O}(\delta)\end{aligned}$$

dalla quale possiamo facilmente concludere che $\Xi = \mathcal{O}(\delta)$. Allora usiamo l'espansione di Taylor di z nella definizione di Ξ_2

$$\begin{aligned}\Xi_2 &= -(\tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n \left[z - \delta \partial_x z + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3) \right] \\ &\quad + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n \left[z + \delta \partial_x z + \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3) \right] \\ \\ \Rightarrow \Xi_2 &= -\tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n z - \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n z + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n z - \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n \delta \partial_x z + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z \\ &\quad + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n z + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n \delta \partial_x z + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3) \\ \\ \Rightarrow \Xi_2 &= (\tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z + \delta(-\tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n) \partial_x z \\ &\quad + \frac{1}{2} \delta^2 (\tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n) \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3).\end{aligned}$$

Adesso, osserviamo che

$$\begin{aligned}\tilde{F}_{j \pm 1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n &= \frac{\nu}{2 \phi^*} (\phi_j^n - \phi_{j \pm 1}^n)_+ - \frac{\nu}{2 \phi^*} (\phi_{j \pm 1}^n - \phi_j^n)_+ \\ &\Rightarrow \tilde{F}_{j \pm 1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} [(\phi_j^n - \phi_{j \pm 1}^n)_+ - (\phi_{j \pm 1}^n - \phi_j^n)_+] \\ &\Rightarrow \tilde{F}_{j \pm 1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} [(\phi_j^n - \phi_{j \pm 1}^n)_+ - (-(\phi_j^n - \phi_{j \pm 1}^n))_+] \\ &\Rightarrow \tilde{F}_{j \pm 1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} (\phi_j^n - \phi_{j \pm 1}^n) \\ &\Rightarrow \tilde{F}_{j \pm 1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} (\phi - \phi \mp \delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3)) \\ &\Rightarrow \tilde{F}_{j \pm 1 \rightarrow j}^n - \tilde{F}_{j \rightarrow j \pm 1}^n = \frac{\nu}{2 \phi^*} (\mp \delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3))\end{aligned}$$

avendo usato la relazione $x_+ - (-x)_+ = x_+ - x_- = x$. Abbiamo quindi

$$\Xi_2 = \left[\frac{\nu}{2\phi^*} \left(\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right) + \frac{\nu}{2\phi^*} \left(-\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right) \right] z$$

$$+ \delta \left[-\frac{\nu}{2\phi^*} (\phi_j^n - \phi_{j-1}^n)_+ + \frac{\nu}{2\phi^*} (\phi_j^n - \phi_{j+1}^n)_+ \right] \partial_x z$$

$$+ \frac{1}{2} \delta^2 \left[\frac{\nu}{2\phi^*} (\phi_j^n - \phi_{j-1}^n)_+ + \frac{\nu}{2\phi^*} (\phi_j^n - \phi_{j+1}^n)_+ \right] \partial_{xx}^2 z$$

$$+ \mathcal{O}(\delta^3)$$

$$\Rightarrow \Xi_2 = \left[\frac{\nu}{2\phi^*} \left(\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi - \delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right) \right] z$$

$$+ \delta \frac{\nu}{2\phi^*} \left[-(\phi_j^n - \phi_{j-1}^n)_+ + (\phi_j^n - \phi_{j+1}^n)_+ \right] \partial_x z$$

$$+ \frac{1}{2} \delta^2 \frac{\nu}{2\phi^*} \left[(\phi_j^n - \phi_{j-1}^n)_+ + (\phi_j^n - \phi_{j+1}^n)_+ \right] \partial_{xx}^2 z$$

$$+ \mathcal{O}(\delta^3)$$

$$\Rightarrow \Xi_2 = \left[\frac{\nu}{2\phi^*} \left(-\delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right) \right] z$$

$$+ \delta \frac{\nu}{2\phi^*} \left[- \left(\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right)_+ + \left(-\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right)_+ \right] \partial_x z$$

$$+ \frac{1}{2} \delta^2 \frac{\nu}{2\phi^*} \left[\left(\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right)_+ + \left(-\delta \partial_x \phi - \frac{1}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right)_+ \right] \partial_{xx}^2 z$$

$$+ \mathcal{O}(\delta^3)$$

$$\Rightarrow \Xi_2 = \left[\frac{\nu}{2\phi^*} \left(-\delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right) \right] z$$

$$+ \delta \frac{\nu}{2\phi^*} [-(\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+ + (-\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+] \partial_x z$$

$$+ \frac{1}{2} \delta^2 \frac{\nu}{2\phi^*} [(\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+ + (-\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+] \partial_{xx}^2 z$$

$$+ \mathcal{O}(\delta^3)$$

$$\Rightarrow \Xi_2 = \left[\frac{\nu}{2\phi^*} \left(-\delta^2 \partial_{xx}^2 \phi + \mathcal{O}(\delta^3) \right) \right] z$$

$$+ \delta \frac{\nu}{2\phi^*} [-(\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+ + (-\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+] \partial_x z$$

$$+ \mathcal{O}(\delta^3)$$

$$\Rightarrow \Xi_2 = \frac{\nu}{2\phi^*} [-\delta^2 \partial_{xx}^2 \phi z + \delta [-(\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+ + (-\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+] \partial_x z + \mathcal{O}(\delta^3)].$$

Inoltre

$$\begin{aligned} \frac{z_j^{n+1} - z_j^n}{\tau} &:= \frac{z + \tau \partial_t z + \mathcal{O}(\tau^2) - z}{\tau} \\ &= \frac{\tau \partial_t z}{\tau} + \mathcal{O}(\tau^2) \\ &= \partial_t z + \mathcal{O}(\tau^2). \end{aligned}$$

Finalmente l'equazione (4.6) diventa

$$\partial_t z + \mathcal{O}(\delta^2) =$$

$$= \frac{\frac{\theta_z}{2} \delta^2 \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}(\delta^3) + \frac{\nu}{2\phi_*} [-\delta^2 \partial_{xx}^2 \phi z + \delta [-(\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+ + (-\delta \partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta^2))_+] \partial_x z + \mathcal{O}(\delta^3)]}{\tau} \\ - q_z z + S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j) + \mathcal{O}(\delta)$$

dato che, siccome $\Xi = \mathcal{O}(\delta)$ allora $q_z \Xi = \mathcal{O}(\delta)$. Conseguentemente

$$\begin{aligned} \partial_t z + \mathcal{O}(\delta^2) &= \frac{\theta_z \delta^2}{2\tau} \partial_{xx}^2 z + \mathcal{O}\left(\frac{\delta^3}{\tau}\right) \\ &+ \frac{\nu \delta^2}{2\tau \phi_*} [-\partial_{xx}^2 \phi z + [-(\partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta))_+ + (-\partial_x \phi + \mathcal{O}(\delta))_+] \partial_x z + \mathcal{O}(\delta)] \\ &- q_z z + S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j) + \mathcal{O}(\delta). \end{aligned}$$

Lasciando $\tau, \delta \rightarrow 0$ in modo tale che $\frac{\delta^2}{2\tau} \rightarrow \tilde{D}$ arriviamo al risultato finale:

$$\begin{aligned} \partial_t z &= \theta_z \tilde{D} \partial_{xx}^2 z + \frac{\nu \tilde{D}}{\phi_*} [-\partial_{xx}^2 \phi z + \underbrace{[-(\partial_x \phi)_+ + (-\partial_x \phi)_+]}_{:= -\partial_x \phi} \partial_x z] - q_z z + \underbrace{S_0 \mathbf{1}_\omega(x_j)}_S \\ \Rightarrow \partial_t z &= \theta_z \tilde{D} \partial_{xx}^2 z + \frac{\nu \tilde{D}}{\phi_*} (-\partial_{xx}^2 \phi z - \partial_x \phi \partial_x z) - q_z z + S \\ \Rightarrow \partial_t z &= \theta_z \tilde{D} \partial_{xx}^2 z - \frac{\nu \tilde{D}}{\phi_*} (\partial_{xx}^2 \phi z + \partial_x \phi \partial_x z) - q_z z + S \\ \Rightarrow \partial_t z &= \theta_z \tilde{D} \partial_{xx}^2 z - \frac{\nu \tilde{D}}{\phi_*} \partial_x (z \partial_x \phi) - q_z z + S. \end{aligned}$$

[14](#)

4.1.3 Riepilogo del modello continuo

Per quanto riguarda le cellule tumorali non infette

$$\partial_t u = \underbrace{\theta_u \tilde{D}}_{:= D} \partial_{xx}^2 u + \underbrace{G(\rho)}_{p(1-\frac{\rho}{P})=p(1-\frac{u}{K})} u - \frac{\zeta}{K} u z$$

ovvero, più esplicitamente

$$\partial_t u(t, x) = D \partial_{xx}^2 u(t, x) + p \left(1 - \frac{u(t, x)}{K}\right) u(t, x) - \frac{\zeta}{K} u(t, x) z(t, x)$$

Invece, per quanto concerne la popolazione immunitaria

$$\partial_t z = \underbrace{\theta_z \tilde{D}}_{D_z} \partial_{xx}^2 z - \underbrace{\frac{\nu \tilde{D}}{\phi_*}}_{\frac{x}{\phi_{max}}} \partial_x (z \partial_x \phi) - q_z z + S$$

cioè

$$\partial_t z(t, x) = D_z \partial_{xx}^2 z(t, x) - \frac{\chi}{\phi_{max}} \partial_x (z(t, x) \partial_x \phi(t, x)) - q_z z(t, x) + S(t, x)$$

$$\begin{aligned} {}^{14} \left[\frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] &= \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{mm^2}{h \frac{\mu g}{mm}} \frac{1}{mm} \left(\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{mm} \frac{\mu g}{mm} \right) - \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] \\ \left[\frac{\text{cellule}}{h \text{mm}} - \frac{mm^2}{h} \frac{\text{cellule}}{mm^3} - \frac{\text{cellule}}{h \text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{h \text{mm}} - \frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{h \text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h \text{mm}} \right]. \end{aligned} \quad =$$

con $S = S_0 \mathbf{1}_\omega(x)$.

$$\begin{cases} \partial_t u(t, x) = D \partial_{xx}^2 u(t, x) + p \left(1 - \frac{u(t, x)}{K}\right) u(t, x) - \frac{\zeta}{K} u(t, x) z(t, x) \\ \partial_t z(t, x) = D_z \partial_{xx}^2 z(t, x) - \frac{\chi}{\phi_{max}} \partial_x(z(t, x) \partial_x \phi(t, x)) - q_z z(t, x) + S(t, x) \\ \partial_t \phi(t, x) = D_\phi \partial_{xx}^2 \phi(t, x) + \gamma_\phi u(t, x) (\phi^* - \phi(t, x)) - q_\phi \phi(t, x) \end{cases} \quad (4.7)$$

dove

- $D \partial_{xx}^2 u(t, x)$ è il termine che rappresenta fenomeni di diffusione delle cellule tumorali (non infette) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $D_z \partial_{xx}^2 z(t, x)$ è il termine che rappresenta fenomeni di diffusione delle cellule immunitarie $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $D_\phi \partial_{xx}^2 \phi(t, x)$ è il termine che rappresenta fenomeni di diffusione del chemoattrattante $\left[\frac{\mu g}{\text{mm h}}\right]$;
- $-\frac{\zeta}{K} u(t, x) z(t, x)$ è il termine di degradazione (o morte) delle cellule tumorali (non infette) a causa dell'interazione di esse con il sistema immunitario $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $-q_z z(t, x)$ è il termine di degradazione (o morte) naturale delle cellule immunitarie $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $-q_\phi \phi(t, x)$ è il termine di degradazione (o morte) naturale del chemoattrattante $\left[\frac{\mu g}{\text{mm h}}\right]$;
- $\partial_t u(t, x)$ indica il tasso di variazione temporale della densità della popolazione cellulare tumorale (non infetta) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $\partial_t z(t, x)$ indica il tasso di variazione temporale della densità della popolazione cellulare immunitaria $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $\partial_t \phi(t, x)$ indica il tasso di variazione temporale della densità di chemoattrattante $\left[\frac{\mu g}{\text{mm h}}\right]$;
- $-\frac{\chi}{\phi_{max}} \partial_x(z(t, x) \partial_x \phi(t, x))$ è il termine di chemotassi $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}}\right]$;
- $\gamma_\phi u(t, x) (\phi^* - \phi(t, x))$ è il termine di produzione (o nascita del chemoattrattante) $\left[\frac{\mu g}{\text{mm h}}\right]$.

4.1.4 Modello ODE associato e analisi di stabilità/instabilità

È opportuno considerare una *configurazione spaziale omogenea* e analizzare gli equilibri del modello ODE corrispondente, unitamente alla loro stabilità. Poiché il chemoattrattante ha unicamente la funzione di guidare le cellule immunitarie, esso può essere trascurato nel contesto di un modello privo di componente spaziale [1]. Si procede pertanto all'analisi del sistema risultante (in assenza di infezione)

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = p u \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u z \\ \frac{dz}{dt} = -q_z z + S_z \end{cases} \quad (4.8)$$

15 16 .

$$^{15} \left[\frac{\text{cellule}}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} \text{cellule} \frac{\text{cellule}}{\text{cellule}} - \frac{1}{h} \text{cellule} \text{cellule} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h} - \frac{\text{cellule}}{h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h} \right].$$

$$^{16} \left[\frac{\text{cellule}}{h} \right] = \left[-\frac{1}{h} \text{cellule} + \frac{\text{cellule}}{h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h} \right].$$

Equilibri

Cerchiamo gli equilibri, cioè i punti (u^*, z^*) tali che

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = 0 \\ \frac{dz}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u^* z^* = 0 \\ -q_z z^* + S_z = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u^* z^* = 0 \\ q_z z^* = S_z \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} p u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u^* \frac{S_z}{q_z} = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) = \frac{\zeta}{K} u^* \frac{S_z}{q_z} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases}$$

Nella prima equazione del sistema di equazioni di cui sopra, dividiamo entrambi i membri per u^* (assumendo $u^* \neq 0$)

$$\Rightarrow \begin{cases} p \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) = \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 1 - \frac{u^*}{K} = \frac{\zeta S_z}{p K q_z} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{u^*}{K} = 1 - \frac{\zeta S_z}{p K q_z} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} u^* = K \left(1 - \frac{\zeta S_z}{p K q_z}\right) \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u^* = K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases}$$

¹⁷ ¹⁸

Conseguentemente, abbiamo due equilibri:

- $(u^*, z^*) = \left(0, \frac{S_z}{q_z}\right)$ ¹⁹ (banale);
- $(u^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, \frac{S_z}{q_z}\right)$ (non-banale).

Da notare che, il secondo equilibrio è **biologicamente accettabile** se e solo se $u^* > 0$, ovvero

$$K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} > 0 \Rightarrow K > \frac{\zeta S_z}{p q_z}$$

Stabilità (Jacobiano)

Il sistema è

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u, z) = p u \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u z \\ \frac{dz}{dt} = g(u, z) = -q_z z + S_z \end{cases}$$

Calcoliamo la matrice Jacobiana

$$J(u, z) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial u} & \frac{\partial f}{\partial z} \\ \frac{\partial g}{\partial u} & \frac{\partial g}{\partial z} \end{bmatrix}$$

¹⁷ [cellule] = $\left[\text{cellule} - \frac{1/h}{1/h 1/h} \frac{\text{cellule}}{h} \right] = \left[\text{cellule} - \frac{\text{cellule} h}{h} \right] = [\text{cellule} - \text{cellule}] = [\text{cellule}]$

¹⁸ [cellule] = $\left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h} h \right] = [\text{cellule}]$.

¹⁹ Se $K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} = 0 \Rightarrow K = \frac{\zeta S_z}{p q_z}$.

dove

$$\begin{aligned}\frac{\partial f}{\partial u} &= \frac{\partial}{\partial u} \left[p u \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u z \right] = p \frac{\partial}{\partial u} \left[u \left(1 - \frac{u}{K}\right) \right] - \frac{\zeta}{K} z \frac{\partial u}{\partial u} \\ &= p \left[1 - \frac{u}{K} + u \left(-\frac{1}{K}\right) \right] - \frac{\zeta}{K} z = p \left(1 - \frac{u}{K} - \frac{u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} z \\ &= p \left(1 - \frac{2u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} z,\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f}{\partial z} = \frac{\partial}{\partial z} \left[p u \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u z \right] = -\frac{\zeta}{K} u \frac{\partial z}{\partial z} = -\frac{\zeta}{K} u,$$

$$\frac{\partial g}{\partial u} = \frac{\partial}{\partial u} (-q_z z + S_z) = 0,$$

$$\frac{\partial g}{\partial z} = \frac{\partial}{\partial z} (-q_z z + S_z) = -q_z.$$

Avremo allora

$$J(u, z) = \begin{bmatrix} p \left(1 - \frac{2u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} z & -\frac{\zeta}{K} u \\ 0 & -q_z \end{bmatrix}$$

$$\text{Caso 1: equilibrio banale } (u^*, z^*) = \left(0, \frac{S_z}{q_z}\right)$$

$$J(u^*, z^*) = \begin{bmatrix} p \left(1 - \frac{2u^*}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} z^* & -\frac{\zeta}{K} u^* \\ 0 & -q_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} & 0 \\ 0 & -q_z \end{bmatrix}$$

Gli autovalori si calcolano come

$$\begin{aligned}\det[J(u^*, z^*) - \lambda I] &= 0 \Rightarrow \det \begin{bmatrix} p - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda & 0 \\ 0 & -q_z - \lambda \end{bmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow \left(p - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda\right) (-q_z - \lambda) = 0 \Rightarrow \lambda = \lambda_1 = p - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \text{ ²⁰} \vee \lambda = \lambda_2 = -q_z < 0\end{aligned}$$

Il sistema è **stabile** se $\lambda_1 < 0$, ovvero se

$$p - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} < 0 \Leftrightarrow p < \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \Leftrightarrow K < \frac{\zeta}{p} \frac{S_z}{q_z}$$

che è esattamente l'**opposto delle condizioni** di esistenza di equilibrio non-banale. In dettaglio:

- se la **risposta immunitaria è forte** (cioè se ζ, S_z grandi), il tumore può essere **completamente eliminato**;
- se la **risposta immunitaria è debole**, il sistema si stabilizza su un equilibrio con tumore **residuo**.

²⁰ $\left[\frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1/h}{cellule} \frac{cellule/h}{1/h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{cellule} \frac{cellule}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h}\right].$

Caso 2: equilibrio non-banale $(u^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, \frac{S_z}{q_z}\right)$

Abbiamo

$$J(u^*, z^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(u^*, z^*)}{\partial u} & \frac{\partial f(u^*, z^*)}{\partial z} \\ \frac{\partial g(u^*, z^*)}{\partial u} & \frac{\partial g(u^*, z^*)}{\partial z} \end{bmatrix}$$

con

$$\begin{aligned} \frac{\partial f(u^*, z^*)}{\partial u} &= p \left(1 - \frac{2u^*}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} z^* = p \left[1 - \frac{2 \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}\right)}{K}\right] - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \\ &= p \left(1 - 2 + \frac{2}{K} \frac{\zeta S_z}{p q_z}\right) - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} = p \left(-1 + \frac{2\zeta S_z}{K p q_z}\right) - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \\ &= -p + \frac{2\zeta S_z}{K q_z} - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} = -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z}, \\ \frac{\partial f(u^*, z^*)}{\partial z} &= -\frac{\zeta}{K} u^* = -\frac{\zeta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}\right) = \zeta \left(\frac{\zeta S_z}{p K q_z} - 1\right), \\ \frac{\partial g(u^*, z^*)}{\partial u} &= 0, \\ \frac{\partial g(u^*, z^*)}{\partial z} &= -q_z. \end{aligned}$$

Allora

$$J(u^*, z^*) = \begin{bmatrix} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} & \zeta \left(\frac{\zeta S_z}{K q_z} - 1\right) \\ 0 & -q_z \end{bmatrix}$$

Gli autovalori si calcolano come

$$\begin{aligned} \det[J(u^*, z^*) - \lambda I] &= 0 \Rightarrow \det \begin{bmatrix} -p + \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda & \zeta \left(\frac{\zeta S_z}{K q_z} - 1\right) \\ 0 & -q_z - \lambda \end{bmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow \left(-p + \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda\right) (-q_z - \lambda) = 0 \Rightarrow \lambda = \lambda_1 = -\left(p - \frac{\zeta S_z}{K q_z}\right)^{21} \vee \lambda = \lambda_2 = -q_z < 0 \end{aligned}$$

Valgono i seguenti fatti:

- se $S_z < \frac{p K q_z}{\zeta} \Rightarrow p > \frac{\zeta S_z}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} > 0 \Rightarrow \lambda_1 < 0$ e, cioè, gli autovalori sono entrambi negativi (equilibrio **stabile**);
- se $S_z > \frac{p K q_z}{\zeta} \Rightarrow p < \frac{\zeta S_z}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} < 0 \Rightarrow \lambda_1 > 0$, allora l'equilibrio è **instabile**.

Conclusione

In assenza di infezione, gli equilibri sono:

- $(u^*, z^*) = \left(0, \frac{S_z}{q_z}\right)$ (eliminazione del tumore);
- $(u^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, \frac{S_z}{q_z}\right)$ (tumore persistente);

la stabilità dipende dal confronto tra K e $\frac{\zeta S_z}{p q_z}$.

²¹ $\left[\frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1/h}{cellule} \frac{cellule/h}{1/h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{cellule} \frac{cellule}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h}\right].$

Tipologie di stabilità/instabilità

***Caso 1: equilibrio banale** $(u^*, z^*) = \left(0, \frac{S_z}{q_z}\right)$
Riepilogando quanto detto precedentemente:

- se $S_z < \frac{pK q_z}{\zeta} \Rightarrow p > \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{S_z \zeta}{K q_z} > 0 \Rightarrow \lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 < 0$ (**equilibrio instabile-sella**);
- se $S_z > \frac{pK q_z}{\zeta} \Rightarrow p < \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{S_z \zeta}{K q_z} < 0 \Rightarrow \lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 < 0$ (**nodo stabile-asintoticamente stabile**).

***Caso 2: equilibrio non-banale** $(u^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, \frac{S_z}{q_z}\right)$

Per quanto concerne il secondo caso:

- se $S_z < \frac{pK q_z}{\zeta} \Rightarrow \lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 < 0$ (**nodo stabile-asintoticamente stabile**);
- se $S_z > \frac{pK q_z}{\zeta} \Rightarrow \lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 < 0$ (**equilibrio instabile-sella**).

Caso	Condizione	Tipo equilibrio	Stabilità	Tipo
1	$S_z < \frac{pK q_z}{\zeta}$	Banale $(0, z^*)$	Instabile	Sella
1	$S_z > \frac{pK q_z}{\zeta}$	Banale $(0, z^*)$	Asintoticamente stabile	Nodo stabile
2	$S_z < \frac{pK q_z}{\zeta}$	Non-banale (u^*, z^*)	Asintoticamente stabile	Nodo stabile
2	$S_z > \frac{pK q_z}{\zeta}$	Non-banale (u^*, z^*)	Instabile	Sella

Tabella 4.1. Classificazione degli equilibri del sistema senza infezione virale.

4.1.5 Estensione: analisi teorica di onde viaggianti nel modello senza infezione

In questa sezione si propone un'estensione teorica del modello considerato, focalizzandosi sull'esistenza di soluzioni di tipo onda viaggiante (*travelling waves*) nel contesto del sistema dinamico in assenza di infezione virale. L'idea è esplorare, tramite un modello a derivate parziali (PDE), la possibilità che l'interazione tra cellule tumorali e sistema immunitario dia origine a strutture spaziali coerenti che si propagano nel tempo. Questo tipo di analisi è di particolare interesse in oncologia matematica, dove fenomeni di invasione tumorale o regressione immuno-mediata sono osservati in termini di fronti mobili.

Formulazione del modello con diffusione spaziale

Estendiamo il sistema ODE a un sistema di equazioni alle derivate parziali (PDE) introducendo la variabile spaziale $x \in \mathbb{R}$ e assumendo che sia la popolazione tumorale $u(t, x)$ sia quella immunitaria $z(t, x)$ siano soggette a diffusione di tipo browniano:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + p u \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} u z \\ \frac{\partial z}{\partial t} = D_z \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} - q_z z + S_z \end{cases} \quad (4.9)$$

^{22 23} dove D_u e D_z sono i coefficienti di diffusione rispettivamente per le cellule tumorali e immunitarie. La popolazione z non dipende direttamente da u nel suo termine di reazione, ma esercita comunque un'influenza sulla dinamica di u tramite l'interazione di soppressione.

Soluzioni di tipo onda viaggiante

Cerchiamo soluzioni di tipo onda viaggiante nella forma:

$$u(t, x) = U(\xi), \quad z(t, x) = Z(\xi), \quad \xi = x - ct^{24}, \quad (4.10)$$

dove c è la velocità dell'onda, e U , Z sono profili spaziali stazionari nell'intorno mobile. Sostituendo nella PDE e usando la regola della catena ²⁵ otteniamo il sistema ODE in ξ :

$$\begin{cases} -c U' = D_u U'' + p U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} U Z \\ -c Z' = D_z Z'' - q_z Z + S_z \end{cases} \quad (4.11)$$

^{26 27}.

Questo sistema può essere risolto numericamente con metodi agli elementi finiti o metodi spettrali, oppure discretizzato come sistema ODE su una griglia spaziale per simulazioni forward-in-time.

$$\begin{aligned} & \stackrel{22}{=} \left[\frac{cellule}{mm h} \right] = \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{cellule}{mm} + \frac{1}{h} \frac{cellule}{mm} \left(\frac{cellule/mm}{cellule/mm} \right) - \frac{1/h}{cellule/mm} \frac{cellule}{mm} \frac{cellule}{mm} \right] = \\ & \left[\frac{cellule}{h mm} + \frac{cellule}{h mm} - \frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{cellule}{mm h} \right]. \\ & \stackrel{23}{=} \left[\frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{cellule}{mm} - \frac{1}{h} \frac{cellule}{mm} + \frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{cellule}{h mm} - \frac{cellule}{h mm} + \frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{cellule}{h mm} \right]. \\ & \stackrel{24}{=} [mm] = \left[mm - \frac{mm}{h} h \right] = [mm - mm] = [mm]. \\ & \stackrel{25}{(i)} \frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{\frac{\partial \xi}{\partial t}}_{-c} \frac{\partial U}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - ct)}{\partial t}}_{:=U'} \underbrace{\frac{\partial U}{\partial \xi}}_{:=U'} = -c U', \quad \frac{\partial u}{\partial x} = \underbrace{\frac{\partial \xi}{\partial x}}_{1} \frac{\partial U}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - ct)}{\partial x}}_{:=U'} \underbrace{\frac{\partial U}{\partial \xi}}_{:=U'} = U' \Rightarrow \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = U''. \\ & \stackrel{(ii)}{\frac{\partial z}{\partial t}} = \underbrace{\frac{\partial \xi}{\partial t}}_{-c} \frac{\partial Z}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - ct)}{\partial t}}_{:=Z'} \underbrace{\frac{\partial Z}{\partial \xi}}_{:=Z'} = -c Z', \quad \frac{\partial z}{\partial x} = \underbrace{\frac{\partial \xi}{\partial x}}_{1} \frac{\partial Z}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - ct)}{\partial x}}_{:=Z'} \underbrace{\frac{\partial Z}{\partial \xi}}_{:=Z'} = Z' \Rightarrow \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} = Z''. \\ & \stackrel{26}{=} \left[\frac{mm}{h} \frac{cellule}{mm} \frac{1}{mm} \right] = \left[\frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{mm^2}{h} \frac{cellule}{mm} \frac{1}{mm^2} + \frac{1}{h} \frac{cellule}{mm} \frac{cellule/mm}{cellule/mm} - \frac{1/h}{cellule/mm} \frac{cellule}{mm} \frac{cellule}{mm} \right] = \\ & \left[\frac{cellule}{mm h} + \frac{cellule}{h mm} - \frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{cellule}{mm h} \right]. \\ & \stackrel{27}{=} \left[\frac{mm}{h} \frac{cellule}{mm} \frac{1}{mm} \right] = \left[\frac{cellule}{h mm} \right] = \left[\frac{mm^2}{h} \frac{cellule}{mm} \frac{1}{mm^2} - \frac{1}{h} \frac{cellule}{mm} + \frac{cellule}{mm h} \right] = \left[\frac{cellule}{h mm} - \frac{cellule}{h mm} \right] = \end{aligned}$$

Capitolo 5

Analisi qualitativa e discussione dei risultati numerici

Breve roadmap del capitolo

In questo capitolo vengono analizzati i risultati numerici relativi ai modelli non infettivi, con l'obiettivo di chiarire il ruolo della risposta immunitaria nella dinamica tumorale. L'attenzione è rivolta a tre livelli di complessità: modelli ODE, modelli PDE e modelli ibridi. Nella prima parte si esamina il sistema di equazioni differenziali ordinarie che descrive l'interazione tra tumore e cellule immunitarie. Attraverso diagrammi di biforcazione, simulazioni dinamiche e ritratti di fase, si individuano le soglie critiche di stabilità che separano scenari di persistenza tumorale da scenari di eradicazione. La seconda parte estende lo studio alla dimensione spaziale mediante un modello alle derivate parziali. Le simulazioni evidenziano la formazione e la propagazione di fronti tumorali, la loro velocità di propagazione e la dipendenza dai parametri diffusivi e dall'intensità della risposta immunitaria. Questi risultati mostrano come la componente spaziale introduca fenomeni aggiuntivi rispetto al modello puramente temporale. Infine, vengono analizzati i modelli ibridi che combinano descrizioni continue e agent-based. Questa impostazione consente di rappresentare la chemotassi delle cellule T, l'effetto del chemoattrattante e la formazione di pattern spaziali non omogenei. Il confronto con i modelli deterministici mette in luce similitudini e differenze, evidenziando il ruolo delle fluttuazioni locali e della variabilità stocastica. Nel complesso, il capitolo fornisce un quadro sintetico e comparativo dei risultati numerici, ponendo le basi per le estensioni successive, dedicate all'ostacolo all'infiltrazione immunitaria e alla presenza di infezione virale. L'aspetto innovativo di questo capitolo risiede nel fatto di aver riportato i risultati numerici relativi a stabilità, biforcazioni, traiettorie dinamiche, ritratti di fase e fronti d'onda, discutendone implicazioni biologiche.

5.1 Analisi di stabilità/instabilità nel caso di assenza di virus oncolitici

Si esaminano in modo sistematico e dettagliato i risultati numerici ottenuti dall'integrazione del modello differenziale ordinario che descrive l'interazione tra le cellule tumorali e il sistema immunitario in assenza di infezione da virus oncolitici. L'obiettivo principale è comprendere la dinamica del sistema al variare del parametro chiave S_z , che rappresenta la sorgente costante di cellule immunitarie, e analizzare i diversi regimi dinamici che emergono in corrispondenza dei punti di biforcazione. A tal fine, sono stati implementati tre script MATLAB distinti per la generazione rispettivamente del diagramma di biforcazione, delle simulazioni dinamiche temporali e dei ritratti di fase. I risultati vengono discussi con rigore formale e interpretati in un contesto biologico realistico. Il riferimento della sezione in oggetto è dato dal modello ODE (4.8).

5.1.1 Diagramma di biforcazione rispetto a S_z

Il primo grafico (*Figura 5.1*) prodotto dallo script MATLAB ("Diagramma_biforcativo_noinf.m", listato relativo in 'Listing A.1' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.1' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C) è un diagramma di biforcazione che mette in relazione il parametro S_z

con gli equilibri stazionari della popolazione tumorale u^* . Il sistema dinamico considerato presenta due tipi di equilibrio:

- un equilibrio *banale*, in corrispondenza del quale la popolazione tumorale è completamente eradicata, ossia $u^* = 0$;
- un equilibrio *non-banale*, caratterizzato da una popolazione tumorale positiva residua $u^* = K - (\zeta S_z)/(p q_z)$.

Nel diagramma di biforcazione, l'equilibrio banale è rappresentato da una linea tratteggiata nera orizzontale, costante in funzione di S_z , mentre l'equilibrio non-banale è tracciato con una linea continua blu, definita solo per quei valori di S_z tali che $u^* > 0$, ovvero per $S_z < (p K q_z)/\zeta$.

Il punto di intersezione tra i due rami degli equilibri si verifica in corrispondenza della soglia critica $S_z^* = (p K q_z)/\zeta$, che rappresenta un punto di biforcazione trascritta. In tale punto, i due equilibri si scambiano la stabilità: per $S_z < S_z^*$ l'equilibrio banale è instabile e quello non-banale è stabile, mentre per $S_z > S_z^*$ avviene il contrario. Tale comportamento è coerente con le proprietà spettro-temporali del Jacobiano del sistema lineare associato.

Questo risultato ha profonde implicazioni biologiche: suggerisce infatti l'esistenza di una soglia immunitaria critica oltre la quale il sistema immunitario riesce a eradicare completamente il tumore. Al di sotto di questa soglia, il tumore non può essere eliminato nemmeno nel lungo termine, e persiste con una massa positiva all'equilibrio.

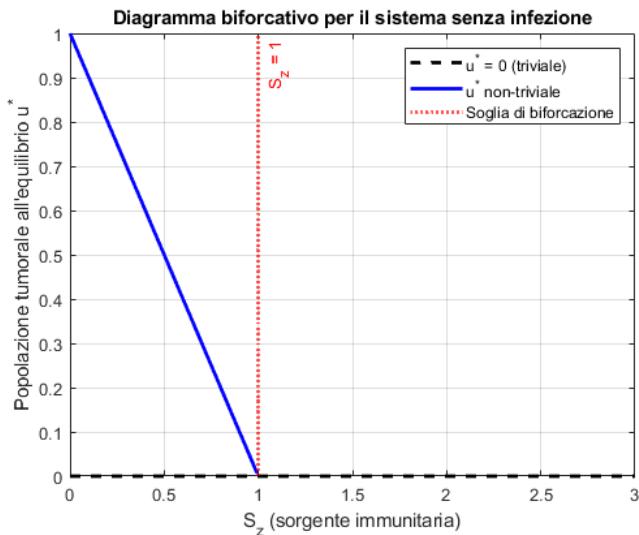


Figura 5.1. Diagramma di biforcazione (in assenza di infezione) della popolazione tumorale all'equilibrio u^* al variare della sorgente immunitaria S_z . La linea tratteggiata nera rappresenta l'equilibrio banale $u^* = 0$, stabile solo per $S_z > (p K q_z)/\zeta$. La linea blu continua mostra l'equilibrio non-banale $u^* = K - (\zeta S_z)/(p q_z)$, definito solo per $S_z < (p K q_z)/\zeta$. Il punto di biforcazione trascritta (linea rossa verticale tratteggiata) segna il valore critico di S_z oltre il quale il sistema passa da un regime di persistenza tumorale a uno di eradicazione completa. La figura si tratta dell'output prodotto da "Diagramma_biforcativo_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.1' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.1' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C). Il modello relativo è il sistema ODE (4.8).

5.1.2 Simulazioni dinamiche: traiettorie temporali di $u(t)$ e $z(t)$

Il secondo script MATLAB ("Simulazioni_dinamiche_noinf.m", listato relativo in 'Listing A.2' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.2' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C) esegue l'integrazione numerica del sistema dinamico nel tempo per diverse condizioni iniziali e due valori distinti del parametro S_z : uno inferiore ($S_z = 0.5$) e uno superiore ($S_z = 1.5$) rispetto alla soglia critica

$S_z^* = 1.0$, assumendo valori normalizzati dei parametri $p = q_z = \zeta = 1$ e $K = 1$ ¹. Il file MATLAB utilizza la funzione `ode45` per l'integrazione numerica del sistema dinamico. Tale risolutore implementa il metodo di Runge–Kutta esplicito di ordine variabile (da 4 a 5). Si tratta di un algoritmo esplicito a passo adattivo, particolarmente adatto alla risoluzione di equazioni differenziali ordinarie non particolarmente rigide. In questo contesto, l'uso di `ode45` garantisce un compromesso efficace tra accuratezza e efficienza computazionale, consentendo di analizzare in maniera stabile le traiettorie temporali delle variabili dinamiche considerate. I risultati ottenuti mostrano in modo chiaro i due regimi dinamici (*Figura 5.2*).

Caso $S_z < S_z^*$: persistenza del tumore

Quando $S_z = 0.5$, il sistema converge verso l'equilibrio non-banale. Le curve temporali della popolazione tumorale $u(t)$ mostrano una fase iniziale di transizione seguita da un'assestamento verso un valore positivo costante, compatibile con il valore teorico $u^* = K - (\zeta S_z)/(pq_z) = 0.5$. Simultaneamente, la popolazione immunitaria converge stabilmente a $z^* = S_z/q_z = 0.5$. Questo comportamento è osservabile indipendentemente dalle condizioni iniziali, dimostrando la stabilità globale dell'equilibrio non-banale in questo regime. Biologicamente, ciò implica che un sistema immunitario troppo debole non è in grado di contenere la proliferazione tumorale, che si stabilizza su una massa costante nel tempo.

Caso $S_z > S_z^*$: eradicazione del tumore

Nel secondo scenario, con $S_z = 1.5$, tutte le simulazioni mostrano un netto decadimento della popolazione tumorale verso zero: $u(t) \rightarrow 0$ per $t \rightarrow \infty$. Questo conferma la stabilità dell'equilibrio banale, che rappresenta la completa eradicazione del tumore. Le cellule immunitarie, invece, convergono stabilmente a $z^* = S_z/q_z = 1.5$, come previsto dall'equazione analitica dell'equilibrio. Dal punto di vista biologico, questo regime corrisponde a una risposta immunitaria efficace, in grado di eliminare totalmente la massa tumorale iniziale, indipendentemente dalla sua entità. Il risultato sottolinea l'importanza di una soglia critica di attivazione immunitaria nella pianificazione di terapie immunostimolanti.

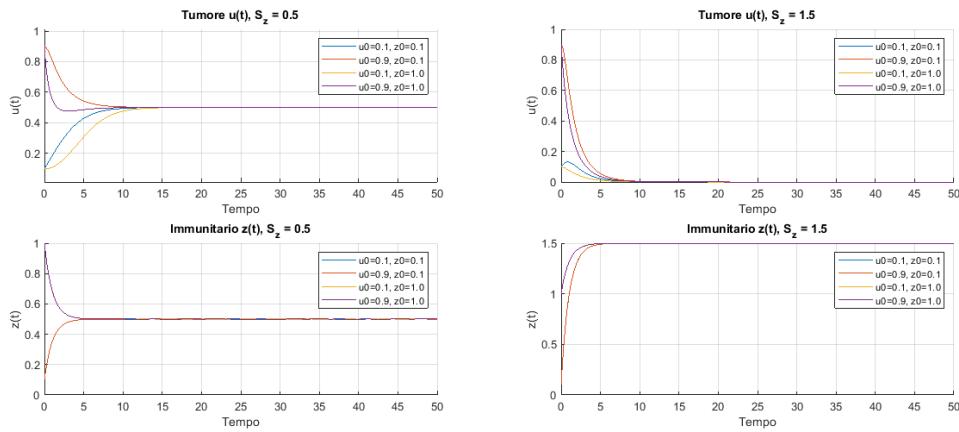


Figura 5.2. Dinamica temporale (in assenza di infezione) della popolazione tumorale $u(t)$ (sopra) e immunitaria $z(t)$ (sotto), simulata per diverse condizioni iniziali e per due valori del parametro immunitario S_z . A sinistra: per $S_z = 0.5 < S_z^*$, il tumore persiste su un livello costante $u^* > 0$ mentre $z(t) \rightarrow S_z/q_z$. A destra: per $S_z = 1.5 > S_z^*$, il tumore viene completamente eliminato ($u(t) \rightarrow 0$) e il sistema immunitario si stabilizza a un valore superiore. Le simulazioni confermano la stabilità degli equilibri teorici. La figura si tratta dell'output prodotto da "Simulazioni_dinamiche_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.2' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.2' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C). Il modello di riferimento è il sistema ODE (4.8).

¹Vedere il paragrafo "Analisi di stabilità/instabilità ed onde viaggianti (assenza di virus oncolitici)" in appendice C, soprattutto per dettagli su unità di misura.

5.1.3 Ritratti di fase nel piano (u, z)

Il terzo script MATLAB ("Ritratti_fase_noinf.m", listato relativo in 'Listing A.3' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.3' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C) fornisce un'analisi qualitativa della dinamica globale mediante la costruzione dei ritratti di fase nel piano (u, z) per i due valori chiave di S_z considerati in precedenza (*Figura 5.3*).

Caso $S_z = 0.5$: attrattore non-banale

Nel caso $S_z = 0.5$, il campo vettoriale mostra un flusso orientato verso un punto interno del piano positivo, identificabile con l'equilibrio non-banale $(u^*, z^*) = (0.5, 0.5)$. Tutte le traiettorie integrate a partire da condizioni iniziali biologicamente plausibili convergono verso tale punto. La struttura del campo suggerisce la presenza di un *nodo stabile*, coerente con l'analisi degli autovalori del Jacobiano: entrambi negativi e reali. L'andamento delle frecce mostra un rallentamento dinamico in prossimità dell'equilibrio, con direzioni convergenti che confermano la natura attrattiva del punto fisso. Non sono presenti cicli limite, instabilità locali o biforcazioni interne.

Caso $S_z = 1.5$: attrattore banale

Quando $S_z = 1.5$, la situazione si inverte: l'equilibrio stabile è ora il punto banale $(0, 1.5)$, mentre l'equilibrio non-banale non è più definito (essendo $u^* < 0$). Le traiettorie nel piano (u, z) mostrano un flusso diretto verso l'asse delle ordinate, con tutte le orbite che collassano su $u = 0$ e convergono a $z = 1.5$. Anche in questo caso il comportamento del sistema è coerente con la struttura degli autovalori: l'origine orizzontale rappresenta un *nodo stabile*, e il sistema immunitario è sufficientemente forte da portare a estinzione la popolazione tumorale.

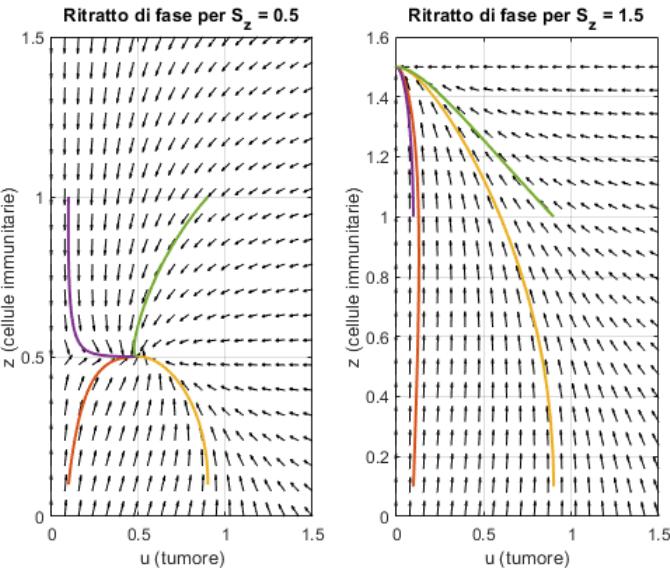


Figura 5.3. Ritratti di fase (in assenza di infezione) del sistema nel piano (u, z) per due scenari immunitari. A sinistra: per $S_z = 0.5 < S_{z*}$, le traiettorie convergono verso un punto interno positivo, identificabile con l'equilibrio non-banale stabile (u^*, z^*) . A destra: per $S_z = 1.5 > S_{z*}$, l'unico attrattore è il punto banale $(0, S_z/q_z)$, che rappresenta l'eradicazione tumorale. Le frecce del campo vettoriale confermano la natura nodale e la stabilità degli attrattori. La figura si tratta dell'output prodotto da "Ritratti_fase_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.3' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.3' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.1 e C.3 in appendice C). Il modello di riferimento è il sistema ODE (4.8).

5.1.4 Conclusioni biologiche e implicazioni teoriche

L'analisi qualitativa e quantitativa effettuata dimostra come la dinamica del sistema tumorale-immunitario sia regolata in modo cruciale dal parametro S_z . L'identificazione di una biforcazione trascritica e l'esistenza di due regimi ben distinti (tumore persistente vs. tumore eradicato) forniscono un quadro teorico robusto per l'interpretazione di trattamenti immunoterapici. In particolare:

- un incremento permanente nella sorgente di cellule immunitarie (ad esempio mediante stimolazione immunologica o terapia adozionale) può indurre una transizione qualitativa verso un regime di guarigione;
- la soglia S_z^* rappresenta un target terapeutico critico e quantificabile per il controllo della crescita tumorale;
- le simulazioni confermano la validità dei risultati analitici e forniscono uno strumento predittivo utile per la valutazione di protocolli clinici.

In sintesi, la combinazione di analisi matematica e simulazione numerica offre un approccio integrato per lo studio dell'oncoimmunologia matematica, apre la strada a futuri sviluppi del modello con inclusione di variabili farmacologiche, feedback immunitari non lineari o infezioni da virus oncolitici.

5.2 Estensione: analisi simulativa di onde viaggianti nel modello senza infezione

Ai fini esplorativi, proponiamo una simulazione in MATLAB ("onde_viaggianti_noinf.m" , listato relativo in 'Listing A.4' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.4' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.2 e C.3 in appendice C) con condizioni iniziali a gradino, in un dominio spaziale $x \in [-L, L]$ discretizzato in N punti. Lo schema numerico utilizzato è un metodo di Eulero implicito per la diffusione e di Eulero esplicito per il termine di reazione (schema semi-implicito). Il riferimento della sezione in oggetto è dato dal modello PDE (4.9).

5.2.1 Risultati osservati

La simulazione mostra la formazione di un fronte di onda che si propaga verso destra: la popolazione tumorale invade progressivamente il dominio, mentre il sistema immunitario cerca di contrastare l'invasione (Figura 5.4). La velocità del fronte dipende dai parametri D_u , D_z , S_z , ed è rallentata in prossimità del valore critico $S_z^* = 1$. Per valori superiori di S_z , si osserva l'arresto del fronte o la sua regressione.

5.2.2 Stima numerica della velocità dell'onda

Dalla simulazione è possibile stimare empiricamente la velocità di propagazione del fronte tumorale. Fissato un valore soglia $u = 0.5$ per identificare la posizione del fronte, si misurano le coordinate spaziali x_1 e x_2 in due istanti successivi t_1 e t_2 . La velocità è allora stimata come

$$c \approx \frac{x_2 - x_1}{t_2 - t_1} \quad 2. \quad (5.1)$$

In uno scenario simulato con $t_1 = 100$ [giorni], $x_1 \approx -5.3$ [mm] e $t_2 = 300$ [giorni], $x_2 \approx 6.4$ [mm], otteniamo

$$c \approx \frac{6.4 - (-5.3)}{200} = \frac{11.7}{200} \approx 0.0585 \left[\frac{\text{mm}}{\text{giorno}} \right]. \quad (5.2)$$

Questo valore può essere confrontato con la velocità teorica attesa in modelli di tipo Fisher-KPP, dove $c_{min} = 2\sqrt{D_u p}$ ³ nel caso semplificato senza interazione. Il risultato numerico conferma la presenza di una dinamica di onda viaggiante coerente con la teoria delle equazioni di reazione-diffusione.

² $\left[\frac{mm}{h} \right] = \left[\frac{mm - mm}{h - h} \right] = \left[\frac{mm}{h} \right].$
³ $\left[\frac{mm}{h} \right] = \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{h} \right]^{1/2} = \left[\frac{mm^2}{h^2} \right]^{1/2} = \left[\frac{mm}{h} \right].$

5.2.3 Discussione biologica e implicazioni

L'emergere di onde viaggianti nel modello suggerisce un'interessante analogia con i fenomeni biologici osservati in loco-regionalizzazione tumorale. La diffusione spaziale della massa tumorale può essere ostacolata o favorita dall'efficacia della risposta immunitaria, modulata da S_z . In termini clinici, il parametro S_z può essere mappato a interventi terapeutici che aumentano localmente l'attività immunitaria (per esempio iniezione locale di citochine o cellule T).

Il comportamento a onda viaggiante evidenzia inoltre la possibilità di *pattern spazio-temporali* complessi anche in assenza di infezione o retroazione non lineare. In uno scenario più realistico, tale analisi potrebbe essere estesa includendo la dinamica dell'infezione virale o componenti spaziali anisotrope, portando a fronti instabili, pattern eterogenei o dinamiche tipo "pulsing" immunitario.

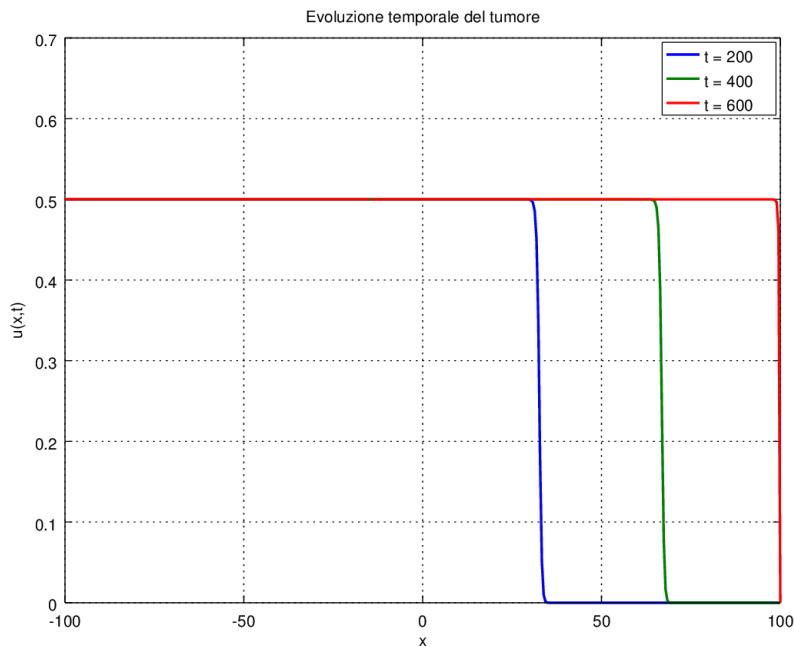


Figura 5.4. L'immagine mostra l'andamento spaziale della densità del tumore $u(x, t)$ a tre istanti di tempo distinti ($t = 200, 400, 600$). Si osserva un fronte d'onda che avanza verso destra, rappresentando la propagazione della popolazione tumorale nel dominio spaziale. La figura si tratta dell'output prodotto da "onde_viaggianti_noinf.m" (listato relativo in 'Listing A.4' in appendice A.1, pseudocodice relativo in 'Listing B.4' in appendice B.1, dati numerici relativi in Tabelle C.2 e C.3 in appendice C). Il modello di riferimento è il sistema PDE (4.9).

5.2.4 Conclusioni

L'inclusione della variabile spaziale nel modello tumorale-immunitario senza infezione rivela un ricco comportamento dinamico, in cui il sistema può evolvere in forme coerenti di tipo onda viaggiante. L'approccio PDE, sia analitico che numerico, permette di esplorare nuove frontiere nell'oncoimmunologia matematica, con applicazioni alla modellazione della crescita tumorale invasiva e alla progettazione di terapie spazialmente mirate. Questo lavoro rappresenta una base concettuale per studi futuri sulle dinamiche spazio-temporali nel trattamento immunologico del cancro.

5.3 Analisi qualitativa e discussione dei risultati numerici di modelli ibridi

⁴ Il presente studio propone un’analisi qualitativa e numerica dell’interazione tra cellule tumorali non infette, cellule immunitarie e chemoattrattanti, attraverso un modello computazionale ibrido che accoppia simulazioni di tipo agent-based a dinamiche descritte da equazioni alle derivate parziali (PDE). Questo modello, originariamente pensato per includere l’infezione da virus oncolitici (vedere il capitolo 3 di [1], ma anche [2,3,4]), è stato qui opportunamente modificato escludendo completamente l’effetto infettivo, al fine di isolare l’impatto delle sole componenti immunitarie e chemotattiche nella dinamica tumorale. L’obiettivo è investigare la capacità del sistema immunitario di contrastare la crescita tumorale attraverso l’azione citotossica delle cellule T e il loro reclutamento chemotattico guidato da segnali emessi dalle cellule tumorali stesse. *I riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7).*

5.3.1 Struttura del modello e descrizione delle dinamiche

Il framework ibrido si articola in due componenti principali: (i) una parte deterministica rappresentata da un sistema di equazioni alle derivate parziali (file `c_pde_immune_oned.m`), e (ii) una parte stocastica basata su agenti discreti che si muovono e interagiscono su una griglia spaziale unidimensionale (`c_agents_immune_oned.m`). Nella componente PDE, le cellule tumorali non infette (u), le cellule immunitarie (z) e la concentrazione di chemoattrattante (ϕ) evolvono secondo leggi di diffusione, chemotassi e reazione. La componente agent-based, invece, simula esplicitamente il movimento casuale e chemotattico delle cellule, le interazioni tra agenti (proliferazione, morte, lisi immunitaria) e il contributo dinamico alla produzione e diffusione del chemoattrattante. In particolare, il movimento stocastico delle cellule tumorali avviene mediante una passeggiata aleatoria simmetrica con smorzamento (`passeggiata_unod_smorzata.m`), mentre le cellule T seguono un cammino guidato da chemotassi, definito dalla differenza locale nella concentrazione del chemoattrattante normalizzata (`passeggiata_unod_chmotaxisdiffusion.m`). La proliferazione delle cellule tumorali è regolata da una legge logistica in funzione della pressione cellulare locale, ed è contrastata dalla morte dovuta sia alla pressione eccessiva che all’azione citotossica mediata dalle cellule T (`T_kill.m`).

Scelte modellistiche – Esclusione della dinamica di pressione

E’ stata operata una formulazione selettiva della dinamica spaziale delle cellule tumorali. In particolare, nella versione senza infezione, è stata deliberatamente esclusa la funzione responsabile della migrazione delle cellule tumorali in risposta al gradiente di pressione tissutale locale. Tale scelta è motivata dalla volontà di mantenere il modello il più possibile coerente con uno scenario biologico in cui il tumore si espande in modo passivo e non guidato da meccanismi meccanici attivi. In assenza di una pressione selettiva dovuta alla lisi virale, l’inclusione della pressione come forza motrice del movimento risulterebbe modellisticamente forzata. Inoltre, l’obiettivo primario di questa variante del modello è isolare e caratterizzare il ruolo della risposta immunitaria in un contesto tumorale non infetto: in questo quadro, è sufficiente assumere un comportamento diffusivo aleatorio da parte delle cellule tumorali, modellato mediante una passeggiata simmetrica smorzata (`passeggiata_unod_smorzata.m`), che riflette un’espansione isotropa priva di direzionalità imposta. In termini computazionali, l’esclusione della dinamica di pressione consente inoltre una maggiore tracciabilità dei meccanismi immunologici isolati, facilitando l’analisi dei risultati e la successiva estensione verso modelli più complessi. La reintroduzione del movimento cellulare dovuto a pressione potrà essere considerata in futuri sviluppi del modello, qualora si voglia nuovamente descrivere in maniera più dettagliata l’interazione tra compressione meccanica, necrosi e stress tissutale, soprattutto in scenari ad alta densità cellulare.

Cenno metodi/algoritmi usati per modello continuo e discreto

Modello discreto — agente-based su reticolo 1-D: dinamica stocastica delle popolazioni realizzata con passeggiate aleatorie multinomiali (movimento), passeggiate biasate per chemotassi, eventi locali di nascita/morte e uccisione immunitaria trattati mediante campionamenti binomiali; il campo chimico è aggiornato esplicitamente su reticolo.

Modello continuo — sistema reazione-diffusione-chemotassi 1-D: equazioni accoppiate per densità cellulari e concentrazione chimica discretizzate con differenze finite centrali per la diffusione e uno schema esplicito

⁴Per dettagli implementativi consultare i listati in ‘Listings A.5, A.6, A.7, A.8, A.9, A.10, A.11, A.12, A.13, A.14, A.15, A.16’ in appendice A.1, pseudocodici relativi in ‘Listings B.5, B.6, B.7, B.8, B.9, B.10, B.11, B.12, B.13, B.14, B.15, B.16’ in appendice B.1 e dati numerici in Tabella C.4 (ignorare w_{max}) in appendice C. I codici in oggetto producono gli output: ‘[Figura 5.5](#)’ e ‘[Figura 5.6](#)’.

forward-Euler nel tempo; la chemotassi è implementata tramite formulazione conservativa dei flussi (trattamento upwind-like per la componente advettiva) e condizioni numeriche no-flux; termini locali di produzione/-degradazione e afflusso globale per le cellule T.

I parametri discreti sono scalati per garantire coerenza con il limite macroscopico continuo.

5.3.2 Dinamiche osservate e confronto tra modelli

Dai risultati numerici emerge un comportamento coerente con le aspettative qualitative: in assenza di infezione virale, la competizione tra crescita tumorale e risposta immunitaria dipende criticamente dai parametri che regolano la diffusione, il tasso di chemotassi (χ), e l'efficacia dell'uccisione immunitaria. La figura risultante ([Figura 5.5](#)) dai video prodotti (c_video_oned_immune.m) e dai plot temporali ([Figura 5.6](#)) in c_main_immune_oned.m mostra chiaramente la formazione di fronti mobili di cellule tumorali che vengono progressivamente erose dalla penetrazione delle cellule immunitarie, reclutate chimicamente laddove la densità tumorale è più alta.

Il confronto tra la dinamica agent-based e quella descritta dalle PDE evidenzia una concordanza strutturale nelle tendenze evolutive, ma anche importanti differenze nei dettagli locali, dovute alla natura discreta e stocastica del primo modello. In particolare, mentre la soluzione PDE presenta fronti regolari e simmetrici, il modello agent-based mostra disomogeneità spaziali, con fluttuazioni che possono riflettere effetti locali come "isole" di persistenza tumorale o accumuli localizzati di cellule T.

5.3.3 Effetto della chemotassi e del chemoattrattante

Un aspetto centrale nell'analisi è l'effetto della chemotassi, modellata sia nella componente agent-based sia in quella deterministica. La funzione `dinamicac_unod.m`, che regola la diffusione e produzione del chemoattrattante, evidenzia il ruolo della concentrazione di cellule tumorali u come sorgente attiva, contribuendo alla generazione di un gradiente di attrazione per le cellule immunitarie. Quest'ultime, rispondendo a tale gradiente, mostrano una dinamica di accumulo preferenziale nei pressi delle zone a maggior densità tumorale, amplificando così la risposta immunitaria laddove essa è più necessaria.

Dal punto di vista parametrico, si osserva che una riduzione di χ (come applicato nel file `c_main_immune_oned.m`) diminuisce l'efficacia del reclutamento immunitario, rallentando significativamente la capacità delle cellule T di raggiungere e attaccare il fronte tumorale. Questo comportamento suggerisce che il sistema immunitario, in assenza di infezione virale, necessita di un meccanismo efficiente di localizzazione e mobilitazione per riuscire a contenere l'espansione tumorale.

5.3.4 Persistenza tumorale e dinamiche spaziali

Nonostante la presenza di una risposta immunitaria attiva, il modello mostra che le cellule tumorali riescono a sopravvivere e, in alcuni casi, a espandersi nuovamente, una volta che la pressione immunitaria si attenua. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei risultati agent-based, dove l'eterogeneità spaziale permette la sopravvivenza di micro-nichchie cellulari protette, che sfuggono temporaneamente al controllo immunitario. Tale comportamento può essere interpretato come un'analogia con la "resistenza immunitaria" osservata nei contesti clinici, in cui una risposta iniziale promettente viene seguita da una ricrescita tumorale. I risultati suggeriscono che, in assenza di un effetto virale o terapeutico esterno (per esempio inibizione della proliferazione o potenziamento dell'immunità), il solo effetto delle cellule T può essere insufficiente per ottenere l'eradicazione completa della massa tumorale.

5.3.5 Implicazioni biologiche e prospettive di estensione

L'analisi svolta conferma che, anche in assenza di infezione, l'interazione tra chemoattrattante, cellule tumorali e immunitarie può generare dinamiche complesse e strutturate, che riflettono in parte quanto osservato in modelli biologici reali. Tuttavia, la limitazione fondamentale risiede nell'assenza di un meccanismo esplicito di attivazione o reclutamento sistemico delle cellule immunitarie. Tale assunzione potrebbe risultare ottimistica in contesti patologici avanzati, dove l'immunosoppressione è frequente.

Un'estensione naturale di questo studio sarà la reintroduzione di una variabile infettiva, modellando nuovamente l'azione di virus oncolitici che non solo causano la lisi tumorale, ma agiscono anche come potenziatori dell'attivazione immunitaria. Tale scenario, già considerato nel modello originale, potrebbe permettere di quantificare l'incremento di efficacia terapeutica ottenibile mediante una strategia combinata virus-immuno modulante.

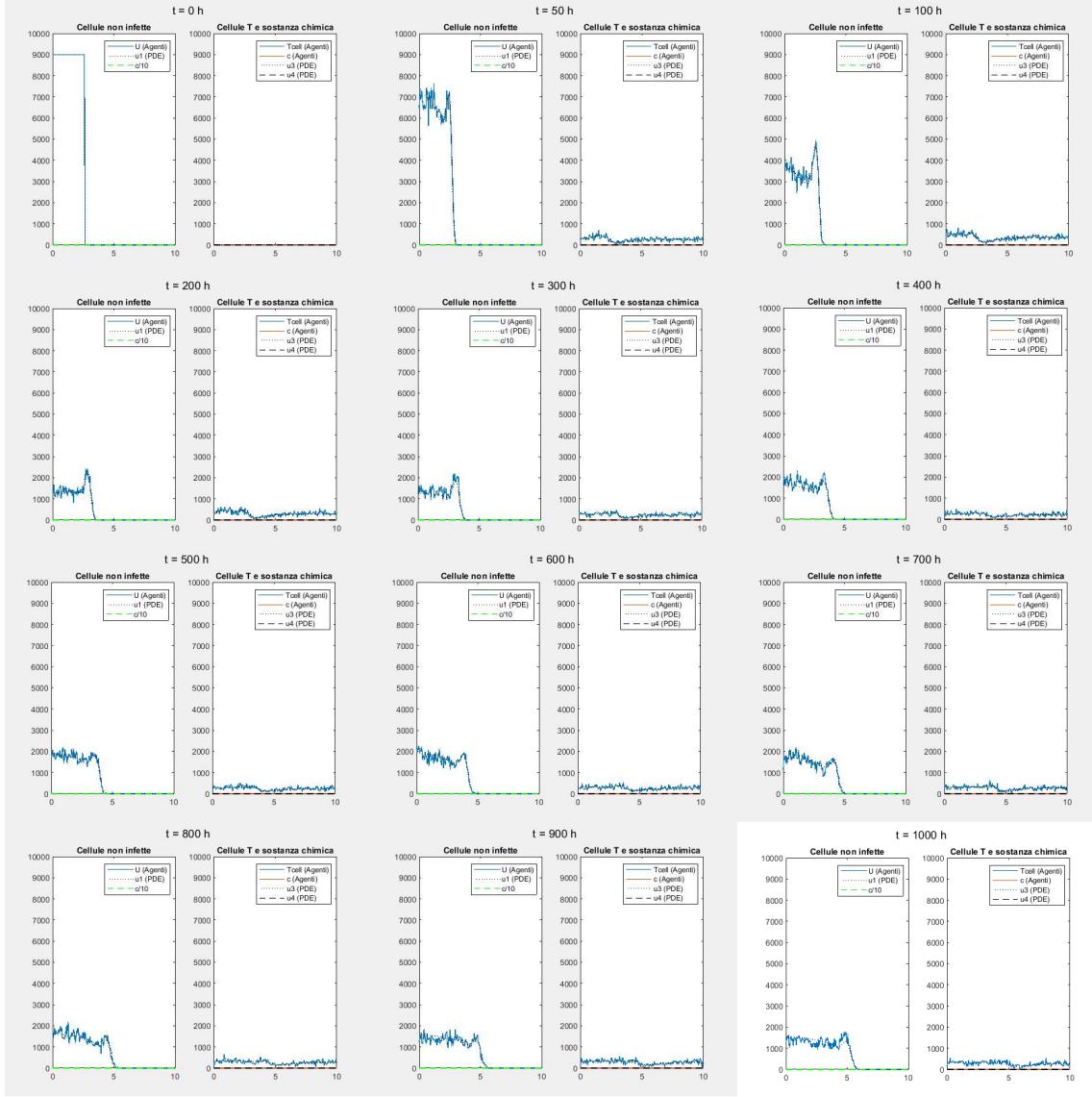


Figura 5.5. Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica. I riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7).

Nella *Figura 5.5* viene mostrata l’evoluzione temporale spazialmente risolta delle componenti principali del modello matematico in assenza di infezione virale (*i riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7)*). Abbiamo l’andamento spaziale delle densità cellulari e della concentrazione chimica su un intervallo di tempo di 1000 [h], simulati attraverso un modello ibrido agent-based in un dominio unidimensionale di lunghezza $2L = 20$ [mm], discretizzato con passo spaziale $\delta = 0.05$ [mm]. Il sistema modellato è costituito da due popolazioni cellulari: (i) cellule tumorali non infette, indicate come $u(x, t)$, inizialmente distribuite secondo una configurazione centrata in $x = 0$, e (ii) cellule T del sistema immunitario, $z(x, t)$, inizialmente assenti ma introdotte dinamicamente in risposta alla presenza tumorale inflow stocastico nei punti vascolarizzati. Viene inoltre tracciata l’evoluzione della concentrazione della sostanza chemoattrattante $\phi(x, t)$, rilasciata dalle cellule tumorali, la cui diffusione

e degradazione segue una dinamica continua con condizioni al contorno di Neumann. In ciascun pannello, la densità cellulare delle cellule tumorali è rappresentata come curva continua blu nel primo grafico a sinistra, mentre la concentrazione chimica è sovrapposta in scala ridotta (tipicamente normalizzata, ad esempio $\phi/10$). Nel secondo grafico a destra, viene visualizzata la distribuzione spaziale delle cellule T in concomitanza alla medesima concentrazione $\phi(x, t)$, riportata questa volta in scala lineare. Tutte le quantità agent-based sono rappresentate in termini di densità, ossia normalizzate rispetto alla dimensione del passo spaziale. L'analisi visiva del video evidenzia l'espansione progressiva del fronte tumorale sotto l'effetto di diffusione smorzata e replicazione mitotica, nonché l'infiltrazione graduale delle cellule immunitarie nei compartimenti centrali della massa tumorale. Si osserva un profilo caratteristico del chemoattrattante, il quale segue una distribuzione concentrata nei pressi del centro del tumore in fase iniziale, con successiva diffusione periferica e attenuazione nelle fasi avanzate della simulazione. Il comportamento spaziale emergente è coerente con fenomeni biologici quali l'**immunosorveglianza antitumorale** e l'**infiltrazione linfocitaria guidata da segnali chemotattici**.

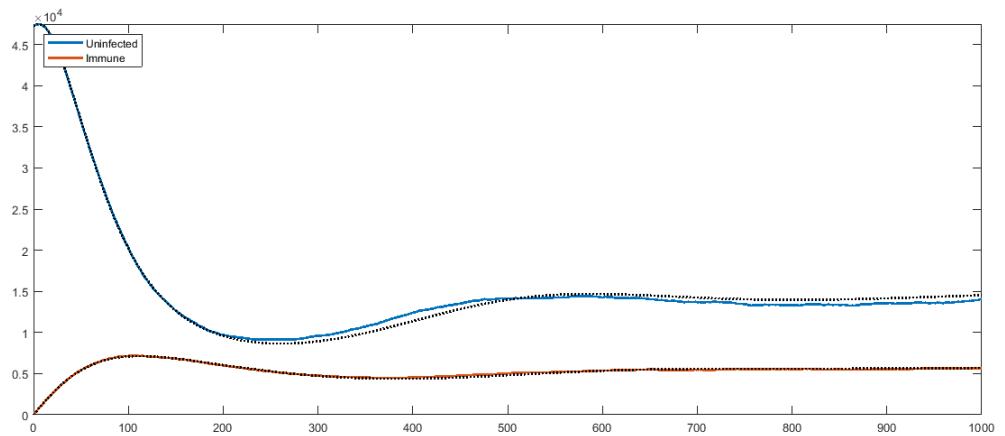


Figura 5.6. Andamento temporale globale delle popolazioni cellulari in assenza di infezione da virus oncolitici. I riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7).

La [Figura 5.6](#) mostra il grafico che mostra la dinamica quantitativa complessiva, integrata su tutto il dominio spaziale, delle due principali componenti cellulari del modello: le **cellule tumorali non infette** $u(t)$ (linea blu) e le **cellule T del sistema immunitario** $z(t)$ (linea arancione), in funzione del tempo $t \in [0, 1000] [h]$ (*i riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1 ed il modello continuo nella sezione 4.1.2, sistema (4.7)*). Le densità riportate rappresentano il **conteggio totale** di ciascuna popolazione normalizzato in scala spaziale, ottenuto mediante somma diretta delle corrispondenti distribuzioni spaziali (densità agent-based divise per il passo spaziale δ). Il sistema simulato è stato inizializzato con una configurazione tumorale localizzata e senza presenza iniziale di cellule immunitarie; l'attivazione immunitaria è stata innescata dinamicamente nel tempo come risposta al carico tumorale. La curva blu documenta un'evoluzione **non monotona** della massa tumorale: si osserva una prima fase di **decrescita rapida** (t circa minore od uguale a $150 [h]$), attribuibile all'azione immunitaria inizialmente efficace, seguita da una fase di **minimo relativo** attorno a $t \approx 250 [h]$, oltre la quale si manifesta una **ripresa parziale della crescita tumorale**, dovuta verosimilmente alla limitata capacità del sistema immunitario di contenere il tumore nel lungo termine. Tale comportamento è indicativo di una dinamica di **coesistenza instabile o equilibrio immunoediting**, fenomeno noto anche in letteratura sperimentale. Parallelamente, la curva arancione mostra un incremento iniziale della popolazione immunitaria, dovuto all'infow modulato dal carico tumorale, seguito da un lento decadimento e successiva stabilizzazione a un livello intermedio. Questo andamento riflette la **compensazione tra ingresso, chemotassi, uccisione citotossica e mortalità naturale** delle cellule T, modellate stocasticamente. Il profilo complessivo suggerisce una **dinamica a retroazione** fra le due popolazioni: l'aumento di u induce produzione di chemoattrattante, che guida z nel dominio, con successiva riduzione di u ; ma la stessa diminuzione di u

riduce l'attrattività per z , portando a un nuovo incremento tumorale. Tali oscillazioni damped testimoniano l'emergere di un **regime quasi-stazionario metastabile**, in cui né la completa eradicazione tumorale né la crescita incontrollata si verificano, coerentemente con uno scenario immuno-competente privo di interventi terapeutici esterni.

Il codice MATLAB impiegato per la generazione degli output riportati nelle [Figure 5.5 e 5.6](#) è stato sviluppato a partire da una versione preliminare fornita dal mio correlatore di tesi, Dr. David Morselli, autore della tesi di dottorato assunta come principale riferimento teorico. Tale codice di base, che includeva originariamente la modellizzazione dell'infezione, ha costituito la piattaforma iniziale su cui si sono innestate le successive personalizzazioni e semplificazioni introdotte nel presente lavoro, tra cui, nel capitolo corrente, l'omissione della dinamica infettiva. Le estensioni previste nei capitoli successivi ([6, 10 e 11](#)) includeranno l'integrazione di **scenari caratterizzati dalla presenza di ostacoli spaziali all'infiltrazione immunitaria** (usando la strategia di intervenire solo ed esclusivamente sulla parte discreta e non sulla parte continua, per ragioni che saranno sviscerate dal prossimo capitolo in poi), con l'obiettivo di simulare condizioni tumorali maggiormente aderenti alla realtà biologica, quali i cosiddetti tumori "freddi" con barriere stromali o ambienti ipossici. Tali modifiche si inseriscono in maniera coerente all'interno degli obiettivi generali della ricerca qui presentata. La versione preliminare del codice, fornita come base di partenza per lo sviluppo delle successive implementazioni, è descritta in dettaglio nella [sezione 9.4](#). Tale sezione illustra la struttura originaria del modello e le funzionalità incluse nella versione iniziale, fornendo così il necessario contesto metodologico per comprendere le modifiche e le estensioni presentate nei capitoli successivi.

Si segnala, per ragioni di chiarezza metodologica e di riproducibilità, che tutte le implementazioni del modello ibrido qui considerate **presentano la concentrazione del chemoattrattante in forma normalizzata**. Tale normalizzazione non costituisce una scelta retrostante esclusiva dei singoli capitoli, bensì deriva direttamente dal codice sorgente originario fornito dal Dr. Morselli — il medesimo codice impiegato per la generazione degli output discussi nel [Capitolo 9](#) — dal quale sono state ricavate e adattate le varianti implementative esaminate nei [Capitoli 5, 6, 10 e 11](#). In altre parole, le versioni numeriche e stocastiche del modello descritte in questi capitoli ereditano, in modo strutturale, l'adimensionamento della variabile chemoattrattante già incorporato nel codice di partenza. È opportuno precisare che la normalizzazione implica un adimensionamento della grandezza chimica rispetto ad un valore di riferimento interno al codice (di seguito indicato, genericamente, come valore di riferimento normalizzante). Questa convenzione computazionale facilita confronti interni tra scenari e varianti e riduce la complessità numerica delle simulazioni; d'altra parte comporta che qualsiasi interpretazione quantitativa in termini di concentrazioni fisiologiche assolute richieda un'esplicita operazione di riscalamento rispetto al fattore di normalizzazione adottato. Per garantire piena trasparenza metodologica, il procedimento di normalizzazione — la sua formulazione matematica e l'eventuale valore di riferimento utilizzato — è esplicitato nel codice originario e deve essere tenuto in considerazione nelle successive analisi di sensibilità, nei confronti agent-based vs. continuo e nelle eventuali procedure di calibrazione sperimentale. Infine, si sottolinea che la presenza di questa normalizzazione non invalida i risultati qualitativi riguardanti dinamiche, instabilità e organizzazione spaziale qui presentati; tuttavia, per valutazioni comparative fra studi diversi o per inferenze di carattere quantitativo applicate a dati sperimentali, è necessario rendere esplicita la corrispondenza tra la scala normalizzata e le unità dimensionali biologiche di interesse. Per completezza e riproducibilità si rimanda al codice allegato agli output del [Capitolo 9](#) per la specificazione implementativa della normalizzazione e per i dettagli necessari alla sua inversione in caso di conversione in grandezze dimensionali.

Capitolo 6

Introduzione di un ostacolo alla migrazione delle cellule T: estensione del modello ibrido discreto-continuo in assenza di terapia vironcolitica

*L'aspetto innovativo risiede nel fatto di aver proposto e formalizzato meccanismi innovativi di ostacolo all'infiltrazione immunitaria, implementandoli nel modello ibrido discreto-continuo e di averne analizzato le conseguenze dinamiche (essendo partiti da un framework già implementato in precedenza); questo scaturirà l'esplorazione di scenari parametrici con diverse soglie di mobilità e con diverse limitazioni dell'infow vascolare. Ciò permetterà di sottolineare le condizioni che determinano il successo o il fallimento della risposta immunitaria.*¹ È fondamentale ribadire con la massima chiarezza e senza attenuazioni che, nel [Capitolo 6](#), l'introduzione dell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria è stata operata esclusivamente a livello della componente agent-based del modello ibrido; la componente continua governata dalle equazioni alle derivate parziali (PDE) è rimasta inalterata, sia nella sua formulazione teorica che nella sua implementazione numerica. Tale scelta implementativa è intenzionale e sistematica: si è voluto passare dal caso “assenza di infezione senza ostacolo” ([Capitolo 5](#)) al caso “assenza di infezione con ostacolo” ([Capitolo 6](#)) modificando unicamente le regole discreto-stocastiche che determinano il comportamento delle popolazioni agenti, senza introdurre alcuna variazione nei termini di diffusione, produzione o degradazione del campo chemoattrattante né nelle condizioni al contorno e nei parametri che definiscono la dinamica PDE. La motivazione metodologica di questa scelta va sottolineata con forza. Mantenendo la parte PDE invariata si garantisce una base continua comune alla quale confrontare direttamente gli effetti delle modifiche agent-level; in tal modo qualsiasi differenza osservata tra i due scenari può essere attribuita in modo non equivoco alle modifiche implementate nella componente agent-based — ad esempio a variazioni nelle regole di ingresso/infiltrazione, nei vincoli spaziali imposti agli agenti o nelle probabilità stocastiche che regolano il loro movimento — e non a cambiamenti nella descrizione macroscopica del campo chimico. Questa separazione netta tra livelli modellistici migliora la tracciabilità delle cause, facilita l'interpretazione causale dei risultati e preserva la riproducibilità sperimentale delle simulazioni. Dal punto di vista tecnico, l'adozione di questa strategia implica che il campo chemoattrattante, il suo adimensionamento (come documentato nel codice originario) e i relativi operatori differenziali restano identici in entrambe le versioni del modello ibrido. Conseguentemente, le analisi comparative (statistiche spaziali, profili di densità, tempi caratteristici di risposta) testano in realtà la sola incidenza dell'ostacolo introdotto a livello microscopico: l'effetto dell'ostacolo si manifesta dunque attraverso i meccanismi discreti che regolano l'accesso e la mobilità degli effettori immunitari, e non attraverso una modifica del campo chimico che guida tali effettori.

¹Per dettagli implementativi consultare i listati in 'Listings A.17, A.18, A.19, A.20, A.21, A.22, A.23, A.24, A.25, A.26, A.27, A.28' in appendice A.2, pseudocodici relativi in 'Listings B.17, B.18, B.19, B.20, B.21, B.22, B.23, B.24, B.25, B.26, B.27, B.28' in appendice B.2 e dati numerici in Tabella C.4 (considerare w_{max}) in appendice C. I codici in oggetto producono gli output riportati nelle [Figure 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7](#).

Per correttezza metodologica e per garantire piena trasparenza, le specifiche implementative delle modifiche introdotte nella componente agent-based sono descritte in dettaglio nel codice allegato e nella documentazione tecnica correlata: ciò consente di riprodurre le simulazioni e di verificare sperimentalmente che la componente PDE non è stata toccata. In conclusione, l'impostazione adottata nel [Capitolo 6](#) costituisce una scelta sperimentale controllata volta a mettere in luce, in modo netto e incontrovertibile, il ruolo esclusivo delle dinamiche agent-level nell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria.

6.1 Contesto scientifico e motivazione biologica

Il trattamento immunoterapico dei tumori si basa sul potenziale del sistema immunitario di riconoscere e distruggere cellule neoplastiche. Tuttavia, uno dei principali ostacoli clinici risiede nella **limitata capacità delle cellule T citotossiche di penetrare efficacemente nel microambiente tumorale**. Questo fenomeno, noto come **esclusione immunitaria**, è dovuto a diversi fattori, tra cui la **densità cellulare tumorale** elevata, la **barriera stromale** e la **disorganizzazione vascolare**.

Nel presente lavoro, si propone un'estensione di un modello ibrido discreto-continuo che descrive l'interazione dinamica tra cellule tumorali, cellule immunitarie (T-cell), e chemoattrattante, per includere in modo esplicito due effetti chiave legati all'esclusione immunitaria:

- **mobilità ostacolata delle T-cell** in regioni ad alta densità tumorale;
- **limitazione spaziale dell'infiltrazione** attraverso una **funzione caratteristica** che modula la capacità di ingresso dal compartimento vascolare.

In particolare, *abbiamo confrontato quattro scenari in cui l'infiltrazione immunitaria è progressivamente ostacolata sia a livello topologico (restrizione dell'inflow) sia funzionale (riduzione della mobilità per esclusione)*. Questa strategia parametrica ci permette di isolare e quantificare l'effetto congiunto di due meccanismi complementari di immuno-evasione tumorale.

6.2 Formalizzazione matematica del meccanismo di ostacolo

6.2.1 Esclusione immunitaria per mobilità decrescente

Nel modello discreto agent-based, la mobilità delle cellule T è modulata da una funzione decrescente della densità tumorale locale $\rho(x)$. Precisamente, viene adottata una funzione di mobilità:

$$\psi(\rho) = \max\left(0, 1 - \frac{\rho}{w_{max}}\right) \quad (6.1)$$

² dove w_{max} è un parametro soglia biologicamente interpretabile come la **massima densità tumorale tollerabile per l'infiltrazione immunitaria**.

Tale funzione agisce da **fattore moltiplicativo** sulla probabilità di migrazione stocastica (diffusione e chemotassi) delle cellule T nel dominio spaziale discreto.

6.2.2 Limitazione dell'inflow da vasi

Nel modello agent-based, le cellule immunitarie entrano nel dominio tramite inflow dai vasi sanguigni. L'infiltrazione è qui **limitata spazialmente** con una **funzione caratteristica** $\mathbf{1}_\omega(x)$ che definisce un sottoinsieme del dominio in cui l'ingresso è permesso:

$$\mathbf{1}_\omega(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x \in \omega \subseteq \Omega \\ 0, & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Nel codice, ω è scelto come una **certa percentuale sinistra del dominio**: ciò simula una distribuzione vascolare non omogenea.

² $\mathbb{I} = \left[\frac{\text{cellule/mm}}{\text{cellule/mm}} \right] = \mathbb{I}.$

6.3 Implementazione nel codice MATLAB

6.3.1 Agenti: c_agents_immune_oned.m

Esso implementa una simulazione agent-based in un dominio unidimensionale, volta a descrivere l'interazione tra cellule non infette, cellule T e un segnale chemotattico. L'evoluzione temporale è scandita da passi discreti di durata τ , durante i quali vengono aggiornati i processi principali del sistema: diffusione stocastica delle cellule, migrazione chemotattica delle cellule T modulata da ostacoli dovuti alla densità tumorale, nascita e morte dipendenti dalla pressione locale, afflusso condizionato di cellule T, eliminazione immunitaria delle cellule non infette, e dinamica del chemoattrattante. Le variabili di stato vengono memorizzate a intervalli temporali regolari (un'ora simulata) e visualizzate graficamente, consentendo il confronto con modelli continui paralleli. Il modello di riferimento è quello ad agenti descritto nella sezione 4.1.1.

- La mobilità delle cellule T è implementata nella funzione `passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m`, che utilizza $\psi(\rho)$ per ridurre sia diffusione che chemotassi.
- Il vettore `mask`, definito come una colonna binaria, impone l'inflow solo, *ad esempio*, nel 40% sinistro del dominio:

```
1 mask = zeros(2 * griglia + 1, 1);
2 mask(1:round(0.4 * length(mask))) = 1;
```

- La funzione `inflow_masked.m` sostituisce `inflow.m` e agisce con:

```
1 a(b == 1) = a(b == 1) + (rand(sum(b), 1) < p_inflow);
```

- Il parametro w_{max} viene definito globalmente nel main, *ad esempio*:

```
1 w_max = 0.4 * K;
```

il che significa che la mobilità delle cellule T si annulla nelle regioni in cui la densità tumorale locale supera il 40% della capacità portante, rappresentando un'efficace barriera immunitaria.

6.3.2 PDE: c_pde_immune_oned.m

Come già anticipato nella sezione 5.3.1, esso realizza la formulazione continua del modello tramite un sistema di equazioni alle derivate parziali in un dominio unidimensionale. L'implementazione utilizza uno schema a differenze finite esplicito per descrivere la diffusione delle cellule non infette e della sostanza chimica, mentre la migrazione delle cellule T è modellata attraverso un flusso chemotattico discreto. Le reazioni locali includono proliferazione, morte, eliminazione immunitaria e produzione/degradazione del segnale chimico. Le soluzioni vengono campionate a intervalli temporali prefissati e rappresentate graficamente, con l'obiettivo di confrontare in modo diretto l'approccio continuo con il corrispondente modello agent-based. Il modello di riferimento è quello continuo descritto nella sezione 4.1.2, sistema (4.7).

Il modello continuo descrive la diffusione e chemotassi delle cellule T e la dinamica delle cellule tumorali con:

- diffusione discreta standard a 3 punti,
- chemotassi implementata via flussi upwind,
- nessun termine convettivo da gradiente di pressione (in questa versione).

Scelte modellistiche – Esclusione della dinamica di pressione

Anche qui, come nel caso senza infezione virale e senza ostacolo all'infiltrazione immunitaria, è stata operata una formulazione selettiva della dinamica spaziale delle cellule tumorali. In particolare, nella versione senza infezione, è stata deliberatamente esclusa la funzione responsabile della migrazione delle cellule tumorali in risposta al gradiente di pressione tissutale locale. Tale scelta è motivata dalla volontà di mantenere il modello il più possibile coerente con uno scenario biologico in cui il tumore si espande in modo passivo e non guidato da

*meccanismi meccanici attivi. In assenza di una pressione selettiva dovuta alla lisi virale, l'inclusione della pressione come forza motrice del movimento risulterebbe modellisticamente forzata. Inoltre, l'obiettivo primario di questa variante del modello è isolare e caratterizzare il ruolo della risposta immunitaria in un contesto tumorale non infetto: in questo quadro, è sufficiente assumere un comportamento diffusivo aleatorio da parte delle cellule tumorali, modellato mediante una passeggiata simmetrica smorzata (*passeggiata_unod_smorzata.m*), che riflette un'espansione isotropa priva di direzionalità imposta. In termini computazionali, l'esclusione della dinamica di pressione consente inoltre una maggiore tracciabilità dei meccanismi immunologici isolati, facilitando l'analisi dei risultati e la successiva estensione verso modelli più complessi. La reintroduzione del movimento cellulare dovuto a pressione potrà essere considerata in futuri sviluppi del modello, qualora si voglia nuovamente descrivere in maniera più dettagliata l'interazione tra compressione meccanica, necrosi e stress tissutale, soprattutto in scenari ad alta densità cellulare.*

6.4 Effetti osservabili in simulazione

L'introduzione della **funzione di mobilità** e della **limitazione dell'inflow** ha conseguenze osservabili nelle simulazioni:

- le cellule T tendono a **ristagnare nei margini** del tumore, impedire a penetrare la massa tumorale centrale;
- l'infiltrazione è fortemente **asimmetrica** a causa della restrizione spaziale dell'ingresso;
- al variare di w_{max} , si osserva una transizione tra infiltrazione profonda (valori alti) e blocco quasi completo (valori bassi).

6.5 Analisi del parametro w_{max} : interpretazione biologica

Il parametro w_{max} che interviene nella equazione (6.1) gioca un ruolo critico nel controllo dell'effetto barriera:

- **valori bassi** (per esempio $0.2 K$) rendono la migrazione immunitaria molto sensibile anche a piccole densità tumorali (**esclusione marcata**);
- **valori alti** (per esempio $0.8 K$) permettono una penetrazione più ampia (**effetto barriera attenuato**);
- il valore riportato, ad esempio, nell'appendice ($w_{max} = 0.4 K$) rappresenta un **compromesso biologicamente plausibile**, in accordo con quanto discusso nella letteratura ([5]).

6.6 Risultati e conclusioni

Questa versione estesa del modello ibrido discreto-continuo ha integrato in modo fedele due meccanismi biologicamente rilevanti:

- **l'effetto barriera tumorale** dovuto alla densità locale (esclusione immunitaria),
- **la limitazione spaziale dell'infiltrazione immunitaria**.

Entrambi sono stati implementati in modo numericamente stabile, mantenendo la coerenza con la struttura originale del codice e i riferimenti scientifici (in particolare [5]).

La struttura modulare del codice consente ora di esplorare sistematicamente **scenari biologici realistici** variando w_{max} , la regione di inflow, o introducendo ulteriori trattamenti (per esempio virus oncolitici, attualmente disattivati).

Il codice MATLAB utilizzato per la generazione degli output riportati nelle Figure 6.1–6.5 è stato derivato da una versione preliminare fornita dal mio correlatore di tesi, **Dr. David Morselli**, autore della tesi di dottorato assunta come principale riferimento teorico. La versione originaria del codice, che prevedeva la modellizzazione dell'infezione in assenza di ostacoli spaziali all'infiltrazione immunitaria, ha costituito la piattaforma di base su cui si sono innestate le successive personalizzazioni e semplificazioni introdotte nel presente

lavoro. Tra queste rientra, nei capitoli precedenti e in quello attuale, l'omissione esplicita della dinamica infettiva. Le estensioni previste nei capitoli successivi (10 e 11) comprenderanno invece l'integrazione di **scenari caratterizzati dalla presenza di barriere spaziali all'infiltrazione immunitaria** (solo ed esclusivamente per la parte ad agenti), con l'obiettivo di riprodurre condizioni tumorali più aderenti alla realtà biologica, come nel caso dei cosiddetti tumori "freddi" associati a barriere stromali o a microambienti ipossici. Tali sviluppi si collocano in continuità con gli obiettivi generali della ricerca qui presentata. La versione preliminare del codice, assunta come base di partenza per lo sviluppo delle implementazioni successive, è descritta in dettaglio nella sezione 9.4, la quale ne illustra la struttura originaria e le funzionalità incluse. Tale descrizione fornisce il contesto metodologico necessario per comprendere le modifiche e le estensioni introdotte nei capitoli successivi, così come le semplificazioni già adottate in quelli precedenti.

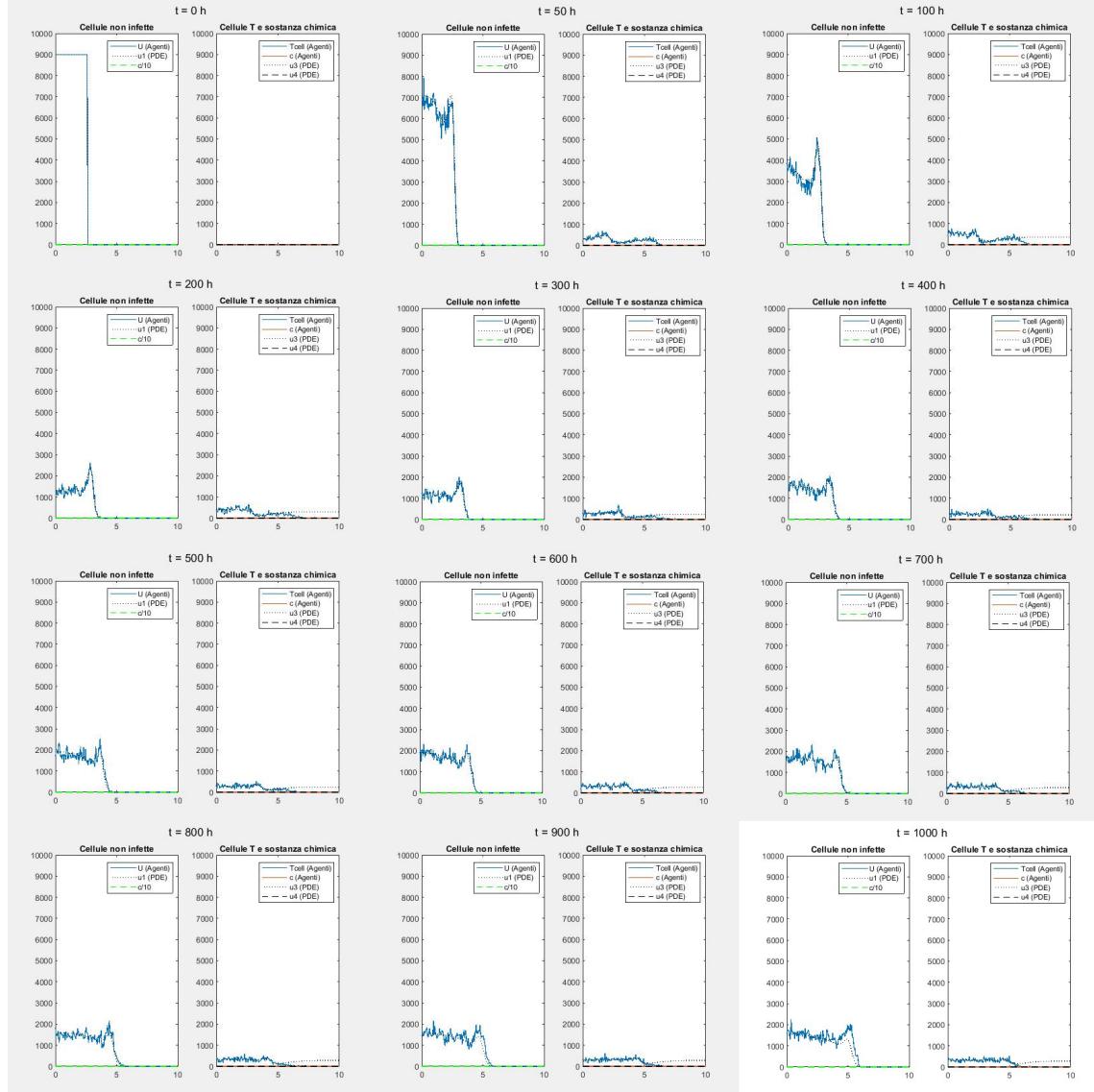


Figura 6.1. Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.8K$ ed inflow all'80% sinistro.

Nella [Figura 6.1](#) è riportata l’evoluzione temporale e spaziale della densità delle cellule tumorali non infette, delle cellule T citotossiche e della concentrazione del chemoattrattante nel dominio unidimensionale simulato, per w_{max} ed inflow succitati. Vengono rappresentati i risultati di una simulazione numerica basata su un modello ibrido discreto-continuo (*nel modello continuo, PDE, non è stato volutamente implementato l’ostacolo all’infiltazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*), finalizzata a descrivere l’interazione dinamica tra cellule tumorali non infette, cellule immunitarie (T-cell) e una sostanza chemoattrattante. In questo scenario, viene implementata una forma di esclusione immunitaria modulata da una funzione di mobilità decrescente rispetto alla densità tumorale locale: $\psi(\rho) = \max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.8 K$, che permette alle cellule T di mantenere un’elevata mobilità anche in regioni moderatamente dense, limitandola solo in presenza di aggregati tumorali molto compatti. Inoltre, l’ingresso delle cellule T nel dominio è regolato tramite inflow localizzato sull’80% sinistro del dominio, simulando una vascolarizzazione ampia ma non completa. Vengono visualizzate simultaneamente: la distribuzione spaziale delle **cellule tumorali non infette**, la densità locale delle **cellule T citotossiche**, la **concentrazione del chemoattrattante**, per un intervallo di tempo di 1000 [h]. Per quanto concerne osservazioni chiave durante la progressione temporale, per $t = 0$ [h] abbiamo una configurazione iniziale simmetrica; le cellule tumorali occupano il centro del dominio con un profilo gaussiano, mentre le cellule T sono assenti e la concentrazione del chemoattrattante è nulla. Per $t = 10 - 50$ [h] vi è l’ingresso progressivo delle cellule T dalla regione vascolarizzata, attratte dal gradiente crescente del chemoattrattante prodotto localmente dal tumore. La penetrazione è ancora superficiale. Per $t = 60 - 100$ [h] le cellule T iniziano a espandersi nel dominio, spingendosi verso le zone tumorali centrali. La chemotassi guida l’infiltazione immunitaria e si osserva un progressivo adattamento delle popolazioni cellulari. Per $t = 200 - 500$ [h] la dinamica di interazione si intensifica; le cellule T raggiungono regioni a più alta densità tumorale, dove la mobilità è parzialmente inibita ma ancora significativa (grazie al valore elevato di w_{max}). La concentrazione del chemoattrattante raggiunge un plateau. Per $t = 600 - 1000$ [h] la distribuzione spaziale tende a stabilizzarsi. Il fronte immunitario risulta ben distribuito nel dominio, con infiltrazione profonda e una riduzione visibile della popolazione tumorale non infetta nelle zone centrali. L’equilibrio tra proliferazione tumorale e attacco immunitario si avvicina a una condizione quasi stazionaria. La figura costituisce una **baseline simulativa ottimale**, rappresentando un caso in cui l’infiltazione immunitaria è solo debolmente ostacolata (grazie all’alto valore di w_{max}) e ampiamente sostenuta dal pattern vascolare esteso (inflow su 80% del dominio). Costituisce pertanto un riferimento utile per confronti successivi con scenari più sfavorevoli, nei quali si restringe lo spazio di accesso immunitario o si riduce drasticamente la mobilità immunitaria.

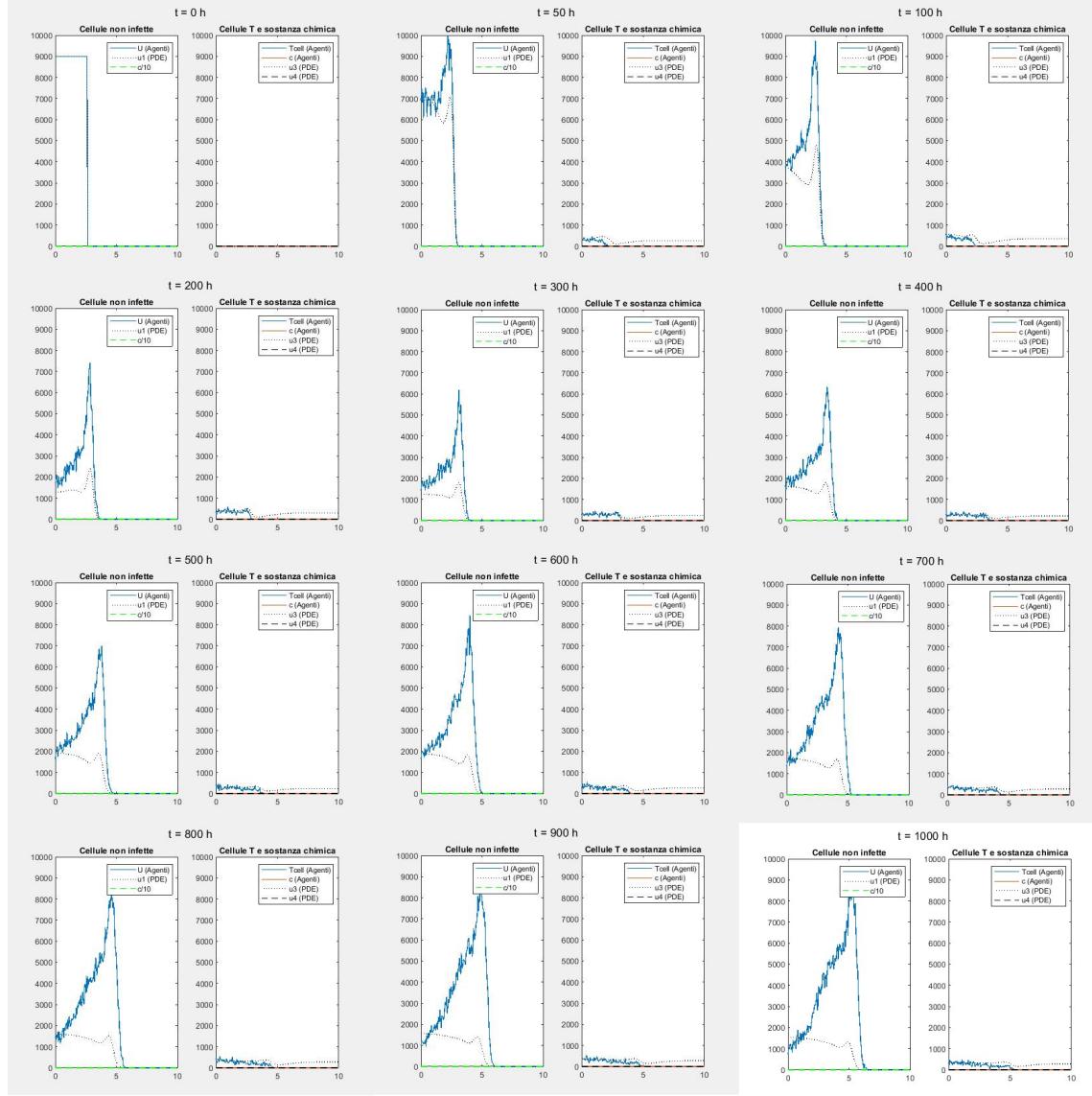


Figura 6.2. Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.6K$ ed inflow al 60% sinistro.

Nella [Figura 6.2](#) viene mostrata l'evoluzione dinamica nel tempo e nello spazio delle cellule tumorali non infette, delle cellule T citotossiche e del chemoattrattante, simulata su un dominio unidimensionale; caso simulativo con $w_{max} = 0.6 K$ e inflow vascolare immunitario limitato al 60% sinistro del dominio. La figura rappresenta l'output visivo di una simulazione numerica basata su un modello ibrido discreto-continuo (*nel modello continuo, PDE, non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*) per lo studio dell'interazione tra tumore e sistema immunitario. La distribuzione spaziale delle tre componenti principali viene aggiornata a intervalli temporali regolari, permettendo di seguire in dettaglio la dinamica del processo immunitario: **cellule tumorali non infette, cellule T citotossiche, concentrazione del chemoattrattante.** In questo scenario, è attivo un meccanismo di **esclusione immunitaria** modellato da una funzione di mobilità delle cellule T decrescente rispetto alla densità tumorale ρ , secondo la formula: $\psi(\rho) = \max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.6 K$. Rispetto al caso con $w_{max} = 0.8 K$, qui la mobilità immunitaria è **più severamente ridotta** nelle regioni a media-alta densità tumorale, limitando la capacità di infiltrazione profonda. L'inflow immunitario è inoltre confinato al **60% sinistro del dominio**, simulando una vascolarizzazione parzialmente compromessa. La figura mostra lo sviluppo temporale su un intervallo di 1000 [h]. Per $t = 0$ [h] abbiamo lo stato iniziale con tumore centrale e compatto, chemoattrattante nullo, e assenza di cellule T nel dominio. Per $t = 10 - 50$ [h] si osserva l'ingresso delle cellule T dalla regione vascolarizzata; la loro diffusione iniziale è guidata dal gradiente di chemoattrattante prodotto dal tumore. Tuttavia, la penetrazione è limitata dalla barriera immunitaria dovuta alla funzione ψ . Per $t = 60 - 100$ [h] le cellule T si accumulano nei margini del tumore ma cominciano a mostrare difficoltà nel penetrare la regione centrale più densa. Il chemoattrattante si distribuisce più ampiamente, ma la risposta immunitaria appare confinata. Per $t = 200 - 500$ [h] si osserva un regime dinamico di competizione tra infiltrazione immunitaria e crescita tumorale. La presenza di una zona tumorale centrale "immune-esclusa" diventa evidente, con l'attività immunitaria localizzata nella periferia. Per $t = 600 - 1000$ [h] la dinamica tende verso uno pseudo-equilibrio spazialmente strutturato. Le cellule T si distribuiscono lungo le regioni a densità intermedia, ma non riescono ad abbattere completamente il tumore, che persiste nella zona centrale con una densità apprezzabile. La figura illustra un esempio paradigmatico di **infiltrazione immunitaria parzialmente efficace**, caratterizzato da una risposta locale ma insufficiente a eradicare la massa tumorale. Il valore intermedio di w_{max} produce un **effetto barriera selettivo**: le cellule T sono in grado di attaccare le zone tumorali meno dense, ma vengono progressivamente escluse dal core tumorale più compatto. Tale scenario risulta altamente informativo per comprendere la soglia critica oltre la quale l'immunoterapia diventa inefficace, ed è pertanto essenziale per il confronto sistematico con altri casi a maggiore o minore esclusione immunitaria (per esempio $w_{max} = 0.4 K$, inflow 40%).

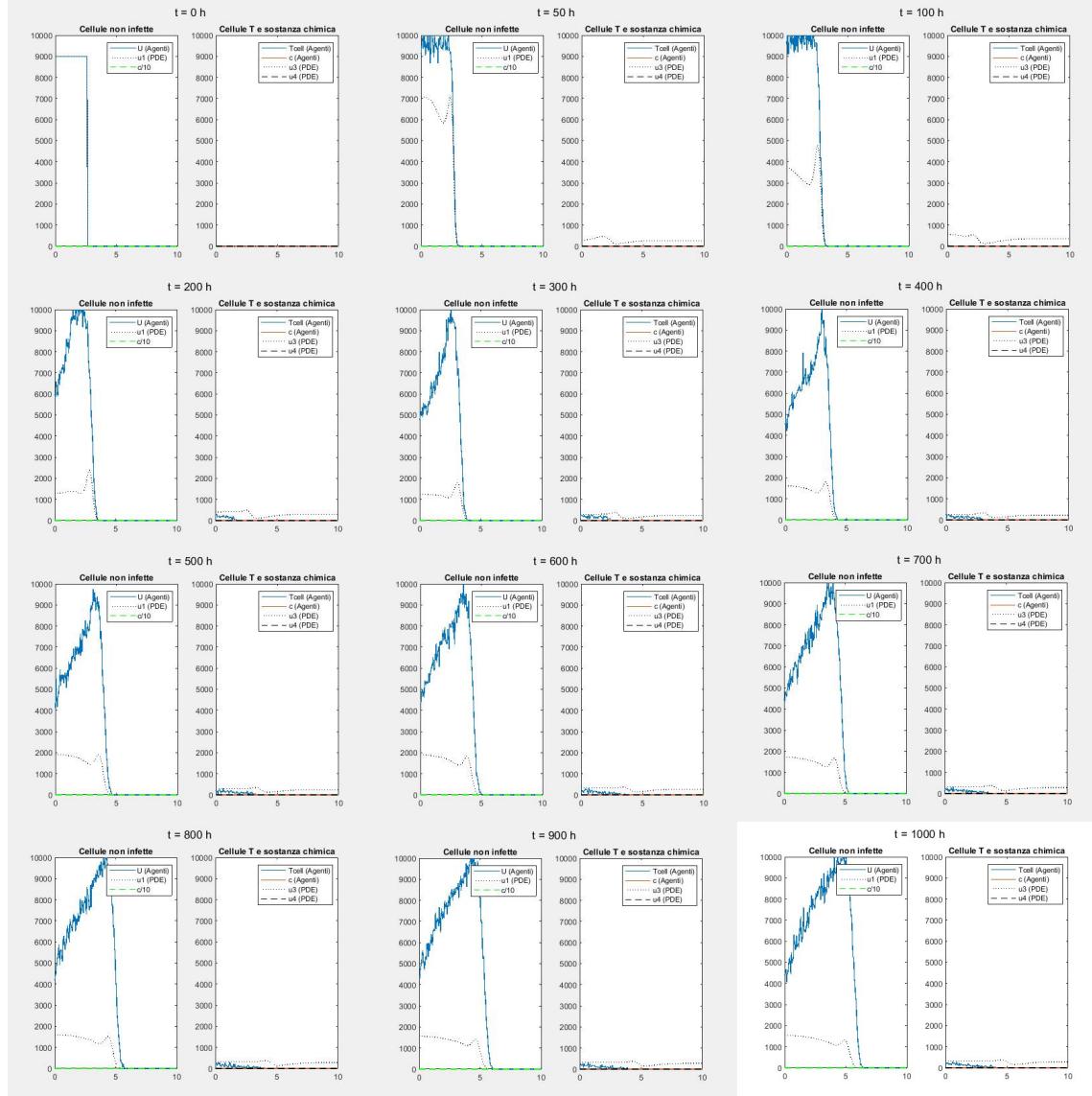


Figura 6.3. Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro.

Nella [Figura 6.3](#) viene riportata l'evoluzione temporale e distribuzione spaziale delle cellule tumorali non infette, delle cellule T citotossiche e della concentrazione del chemoattrattante, in un modello ibrido discreto-continuo con esclusione immunitaria pronunciata. La figura corrisponde a una soglia di mobilità immunitaria pari a $w_{max} = 0.4 K$, con inflow localizzato nel 40% sinistro del dominio. L'output visualizza la simulazione dell'interazione dinamica tra tumore e sistema immunitario in un dominio unidimensionale, utilizzando una formulazione ibrida discreta-continuo che combina modelli agent-based per le popolazioni cellulari e un sistema di equazioni alle derivate parziali per la diffusione del chemoattrattante (*nel modello continuo, PDE, non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*). Vengono tracciate tre curve principali: la densità spaziale delle **cellule tumorali non infette**, la distribuzione delle **cellule T citotossiche**, la **concentrazione locale del chemoattrattante**. L'evoluzione è osservata in un intervallo di tempo di 1000 [h]. Dal punto di vista della descrizione del modello e dei parametri rilevanti, Il fenomeno di **esclusione immunitaria** è implementato tramite una **funzione di mobilità decrescente** rispetto alla densità tumorale: $\psi(\rho) = \max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.4 K$. In questa configurazione, la mobilità delle cellule T viene **annullata** nelle regioni in cui la densità tumorale raggiunge o supera il 40% della capacità portante K , causando un marcato effetto barriera. L'ingresso delle cellule T nel dominio avviene solo nella **fascia sinistra corrispondente al 40% del dominio spaziale**, simulando una vascolarizzazione fortemente limitata e periferica. Per $t = 0 - 50$ [h] le cellule T iniziano a infiltrare il dominio dalle regioni vascolarizzate. Tuttavia, la loro diffusione spaziale è limitata dalla scarsa estensione dell'inflow e dalle prime zone tumorali a densità medio-alta. Per $t = 60 - 100$ [h] la crescita tumorale persiste nella zona centrale, dove le cellule immunitarie non riescono a penetrare. Le cellule T si accumulano nei margini laterali, senza riuscire a superare la soglia di inibizione della mobilità. Per $t = 200 - 500$ [h] si assiste a una **segregazione spaziale persistente** tra tumore e sistema immunitario. Le cellule T rimangono confinate ai bordi, mentre il tumore continua a proliferare nel centro del dominio, protetto dalla densità elevata e dalla mancanza di afflusso immunitario diretto. Per $t = 600 - 1000$ [h] la configurazione tende a stabilizzarsi in una situazione di **immuno-evasione tumorale**: il tumore persiste o cresce centralmente, mentre le cellule T restano inefficaci, distribuite perifericamente con scarsa penetrazione. Questo scenario riproduce fedelmente un contesto biologico di **tumore immune-escluso**, in cui la combinazione di **barriere fisiche (densità)** e **barriere funzionali (ridotto inflow)** impedisce al sistema immunitario di esercitare un'efficace azione citotossica nel nucleo tumorale. Il parametro w_{max} basso implica che le cellule T **perdono completamente la capacità di movimento** in presenza di concentrazioni moderate di cellule tumorali, simulando un fenomeno di esclusione fisico-meccanica coerente con dati sperimentali su tumori solidi poco immunogenici. Questa simulazione rappresenta un punto chiave nel confronto sistematico tra scenari a crescente grado di esclusione immunitaria, fornendo un esempio di **fallimento funzionale dell'infiltrazione** che può servire come baseline negativa per quantificare l'efficacia di strategie terapeutiche volte a rimuovere l'effetto barriera.

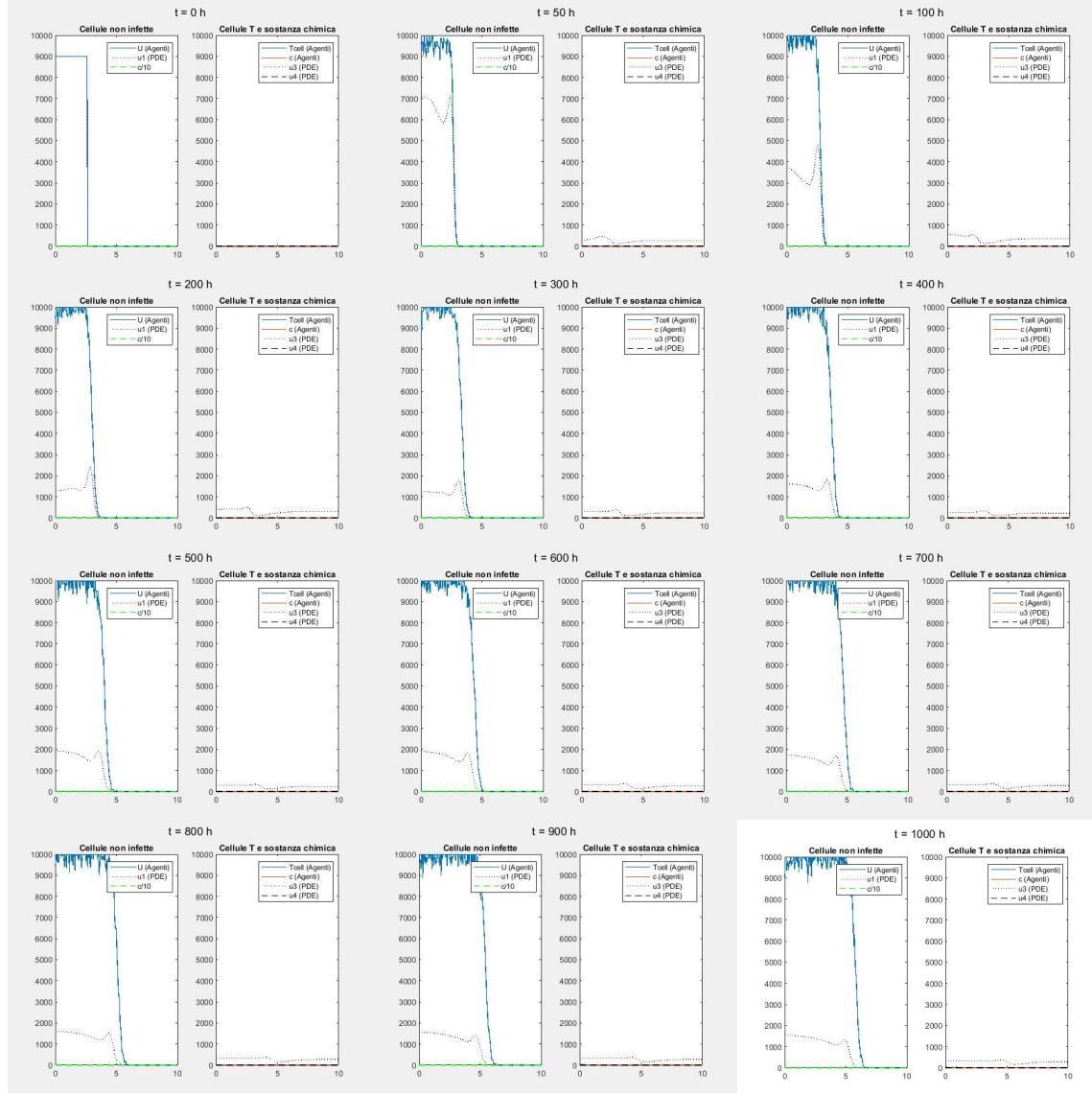


Figura 6.4. Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.

Nella [Figura 6.4](#) viene messa in evidenza l'evoluzione spazio-temporale della distribuzione delle cellule tumorali non infette, delle cellule T citotossiche e della concentrazione del chemoattrattante in un modello ibrido discreto-continuo (*nel modello continuo, PDE, non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*). Il caso considerato è caratterizzato da un forte ostacolo all'infiltrazione immunitaria ($w_{max} = 0.2K$) e da un inflow vascolare limitato al 20% sinistro del dominio spaziale. La figura documenta la simulazione numerica della dinamica del sistema tumore-immunità su un dominio unidimensionale, visualizzando i profili spaziali su un intervallo di tempo di 1000 [h]. Le tre componenti visibili sono le **cellule tumorali non infette** che rappresentano la popolazione maligna non trattata da viroterapia (esclusa in questo studio), le **cellule T citotossiche** che rappresentano la risposta immunitaria, entrante attraverso vasi periferici e soggetta a restrizioni di mobilità e la **concentrazione del chemoattrattante** che viene prodotto dal tumore e che regola il gradiente chemotattico che guida le cellule T. Dal punto di vista dei parametri biologici e matematici principali, affermiamo che la funzione di mobilità delle cellule T è regolata da: $\psi(\rho) = \max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.2K$. In tal modo, ogni regione in cui la densità tumorale locale ρ supera il 20% della capacità portante K , diventa **immediatamente inaccessibile** alle cellule T. Questo simula una condizione di **esclusione completa** in gran parte del dominio tumorale. L'inflow vascolare è confinato al solo **20% sinistro del dominio**, limitando fortemente l'afflusso di cellule T, già compromesso dalla mobilità. Per $t = 0$ [h] il tumore è centrato e simmetrico; nessuna presenza immunitaria o chemoattrattante. Per $t = 10 - 50$ [h] le cellule T iniziano a entrare nel dominio attraverso la piccola porzione vascolarizzata. L'accumulo iniziale è limitato e si verifica esclusivamente nella periferia, senza penetrazione nel tumore. Per $t = 60 - 100$ [h] la barriera meccanica alla mobilità (ψ tendente a 0) impedisce ogni diffusione delle cellule T oltre i margini. Il chemoattrattante si diffonde, ma non è in grado di "trainare" le cellule T in zone già ad alta densità tumorale. Per $t = 200 - 500$ [h] il tumore cresce indisturbato nella zona centrale, mentre la distribuzione immunitaria resta bloccata nella periferia. La segregazione spaziale è netta: **assenza di sovrapposizione tra cellule T e cellule tumorali**. Per $t = 600 - 1000$ [h] il sistema raggiunge un regime patologico stazionario. Il tumore proliferà centralmente, indisturbato, con una densità superiore rispetto allo stato iniziale. Le cellule T restano inutilmente distribuite ai margini, incapaci di esercitare effetto terapeutico. Questo scenario rappresenta un caso estremo di **immuno-evasione tumorale**. L'elevata densità tumorale e la soglia bassa di w_{max} **azzerano la mobilità immunitaria** in gran parte del dominio. Il reclutamento vascolare limitato a una piccola zona laterale impedisce anche un'**infiltrazione periferica efficace**. Il tumore **superà rapidamente la pressione immunitaria** iniziale e cresce fino a occupare nuovamente tutto il dominio. E' un caso biologicamente realistico di tumore "immune-escluso" con **vascolarizzazione scarsa e microambiente soppressivo**, dove la risposta immunitaria è **completamente inefficace**. Questa configurazione fornisce un caso di riferimento per valutare la necessità di interventi terapeutici mirati a **modulare la mobilità immunitaria** (rimozione meccanica di ostacoli, terapia con enzimi stromali) e a **potenziare il reclutamento vascolare** (inibitori dell'angiogenesi malata o agonisti dell'inflow).

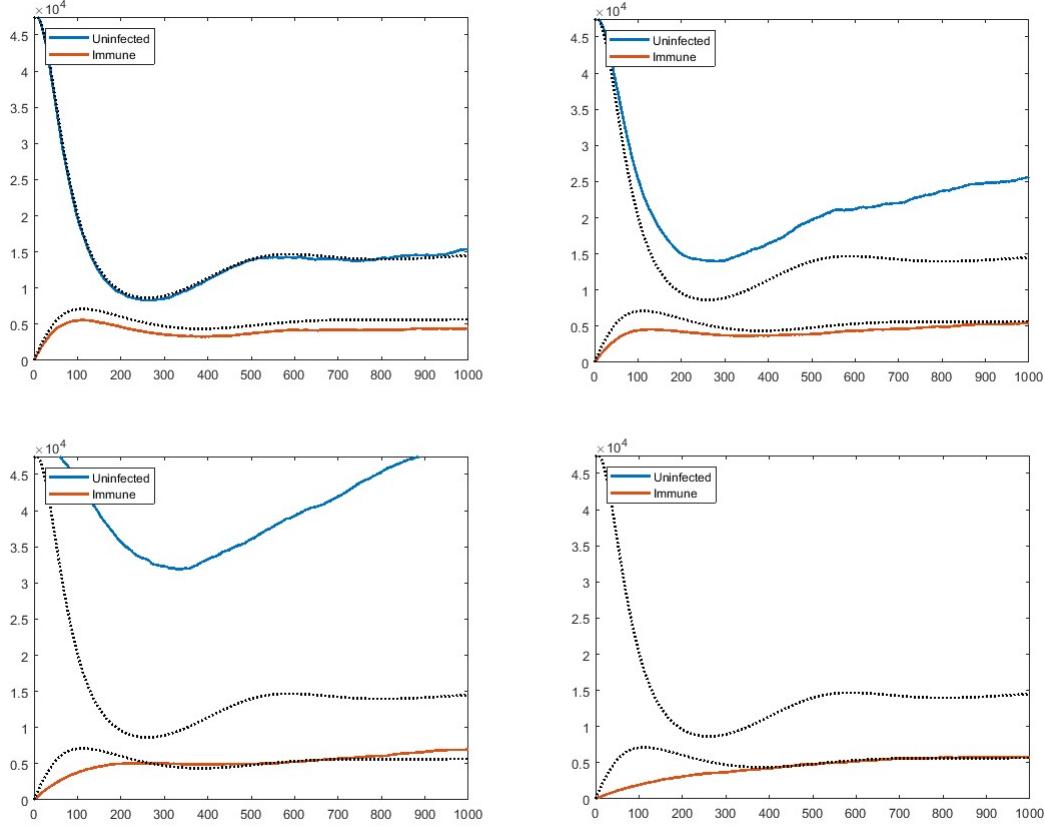


Figura 6.5. Evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu) e cellule T citotossiche (curva arancione) in un modello ibrido discreto-continuo caso per caso. In alto a sinistra per $w_{max} = 0.8 K$ ed inflow all'80% sinistro, in alto a destra per $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro, in basso a sinistra per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro, in basso a destra per $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.

In alto a sinistra nella Figura 6.5 abbiamo l’evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu) e cellule T citotossiche (curva arancione) in un modello ibrido discreto-continuo con esclusione immunitaria parziale e inflow vascolare esteso. Il grafico mostra l’andamento delle due principali popolazioni cellulari coinvolte nella dinamica tumore–sistema immunitario, simulata su un dominio unidimensionale per un periodo di 1000 [h]. La curva blu rappresenta la somma spaziale (massa totale) delle **cellule tumorali non infette**, mentre la curva arancione rappresenta quella delle **cellule T citotossiche**. Entrambe le curve sono accompagnate da tratti punteggiati neri, che corrispondono alla soluzione ottenuta dal modello continuo (PDE) senza l’introduzione dell’ostacolo immunitario, a confronto con quella discreta (agenti). Il caso in esame è caratterizzato da: una **funzione di mobilità immunitaria modulata dalla densità tumorale** tramite $\psi(\rho) = \max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.8 K$, che comporta un’**esclusione immunitaria parziale**, attivata solo in zone ad altissima densità tumorale; un **inflow delle cellule T limitato all’80% sinistro del dominio**, a simulare una vascolarizzazione non uniforme ma relativamente favorevole. Nella fase iniziale ($t < 100 [h]$) si osserva un rapido incremento della popolazione immunitaria (curva arancione), a seguito dell’ingresso dalle regioni vascolarizzate e della chemotassi verso il centro tumorale. Parallelamente, la popolazione tumorale subisce un **crollo significativo**, indicativo di una **risposta immunitaria efficace**.

Nella fase intermedia ($100 < t < 500 [h]$) la dinamica mostra un **equilibrio temporaneo instabile**, con oscillazioni nelle popolazioni. Il tumore tenta di rigenerarsi localmente (risalita della curva blu), ma viene contenuto dalla presenza persistente delle cellule T. Nella fase avanzata ($t > 500 [h]$) le popolazioni si assestano su un **equilibrio dinamico**: la massa tumorale si stabilizza su un valore inferiore a quello iniziale ma non nullo e le cellule T mantengono una presenza distribuita e attiva, suggerendo un **controllo immunitario parziale ma duraturo**. Questo caso rappresenta una **configurazione di riferimento** nella quale la mobilità immunitaria è poco ostacolata e l'accesso è ampio. È utile come baseline per confronti con casi a mobilità ridotta e inflow più ristretto, al fine di quantificare l'effetto congiunto dell'esclusione immunitaria e della vascolarizzazione.

In alto a destra nella *Figura 6.5* è riportato l'andamento temporale della popolazione tumorale non infetta (linea blu) e della popolazione immunitaria (cellule T, linea arancione) in un modello ibrido discreto-continuo con esclusione immunitaria parziale. Confronto tra soluzione discreta (modello agent-based) e continua (modello PDE, senza l'introduzione dell'ostacolo immunitario), per un valore di soglia di esclusione pari a $w_{max}=0.6 K$ e inflow vascolare localizzato nel 60% sinistro del dominio. Il grafico mostra l'evoluzione della **massa totale** (somma spaziale) delle due principali popolazioni cellulari coinvolte nel processo dinamico tumore-immunità, simulate su un dominio unidimensionale per un intervallo temporale di $1000 [h]$. La **curva blu** rappresenta il numero totale di cellule **tumorali non infette** (popolazione U), la **curva arancione** rappresenta la popolazione totale di **cellule T citotossiche** (popolazione T), le **curve tratteggiate nere** corrispondono alla *soluzione del sistema continuo (PDE, senza introduzione all'ostacolo immunitario)*, utilizzato per *validazione e confronto qualitativo*. **Fase iniziale** ($t = 0 - 100 [h]$): si osserva una rapida crescita della popolazione immunitaria dovuta all'inflow, accompagnata da un marcato declino della popolazione tumorale. Il meccanismo di uccisione da parte delle cellule T, attive nelle regioni a densità moderata, determina una **prima fase di regressione tumorale significativa**. **Fase intermedia** ($t = 100 - 500 [h]$): l'espansione della popolazione immunitaria rallenta, raggiungendo una fase stazionaria, mentre la popolazione tumorale comincia a risalire. Questo comportamento è indice della **presenza di una barriera tumorale parziale**, causata dalla funzione di mobilità $\psi(\rho)$ che inibisce la penetrazione immunitaria nelle regioni centrali più dense. **Fase avanzata** ($t = 500 - 1000 [h]$): la curva tumorale continua a crescere moderatamente, mentre la popolazione immunitaria rimane pressoché costante. Si instaura un **equilibrio dinamico** in cui la pressione immunitaria non è sufficiente a impedire la ricolonizzazione tumorale, evidenziando l'insufficienza della risposta immunitaria in condizioni di esclusione parziale e inflow limitato. Il valore intermedio adottato per $w_{max} = 0.6 K$ induce una mobilità immunitaria che si riduce significativamente nelle regioni a densità tumorale superiore al 60% della capacità portante K , senza annullarsi completamente. La **limitazione dell'inflow al 60% sinistro del dominio** accentua ulteriormente la difficoltà per le cellule T di accedere alle zone centrali del tumore, determinando un profilo spazialmente inibito che si riflette nella crescita differenziale delle due popolazioni. Il presente scenario costituisce un caso intermedio nel confronto parametrico tra diverse soglie di esclusione immunitaria e ampiezze di inflow, offrendo indicazioni fondamentali per comprendere la **soglia critica oltre la quale l'immunità risulta inefficace nella distruzione tumorale completa**.

In basso a sinistra nella *Figura 6.5* vi è l'evoluzione temporale della popolazione tumorale non infetta (curva blu) e della popolazione immunitaria (cellule T, curva arancione) in un modello ibrido discreto-continuo con marcata esclusione immunitaria. Confronto tra simulazione discreta (modello ad agenti) e soluzione continua (modello PDE, senza l'introduzione all'ostacolo immunitario), nel caso $w_{max} = 0.4 K$ e inflow immunitario confinato al 40% sinistro del dominio. Il grafico mostra la dinamica temporale, nell'intervallo $t \in [0,1000] [h]$, delle due principali popolazioni cellulari modellate: numero totale di **cellule tumorali non infette**, ottenuto per somma spaziale del campo discreto $U(x, t)$ (curva blu), densità totale delle **cellule T citotossiche**, somma spaziale di $T(x, t)$, e corrispettive *soluzioni continue del sistema PDE* (sulle quali non sono state implementate le *limitazioni del sistema immunitario adottate nell'agente*), incluse per *confronto qualitativo* (curve tratteggiate nere). Dal punto di vista dei parametri chiave del modello, l'**esclusione immunitaria** viene modellata tramite la funzione di mobilità: $\psi(\rho) = max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.4 K$ che implica **mobilità nulla per le cellule T** in tutte le regioni dove ρ maggiore od uguale a $0.4 K$. Questo comporta un ostacolo severo alla penetrazione immunitaria, soprattutto nel centro del tumore. L' **inflow vascolare immunitario** limitato al 40% sinistro del dominio, simulando condizioni di vascolarizzazione periferica e compromessa. Per la fase iniziale ($t = 0 - 100 [h]$), le cellule T entrano nella zona vascolarizzata e iniziano a diffondersi. Si osserva un iniziale abbattimento parziale del tumore (curva blu in discesa), localizzato nelle aree periferiche dove $\psi(\rho) > 0$. Per quanto riguarda la fase intermedia ($t = 100 - 400 [h]$), la popolazione tumorale raggiunge un minimo relativo, mentre le cellule T si stabilizzano a una densità massima contenuta. L'effetto barriera prodotto dalla funzione $\psi(\rho)$ impedisce un'infiltrazione significativa al centro tumorale, favorendo la sopravvivenza del bulk. Per la fase avanzata ($t = 400 - 1000 [h]$), il tumore riprende a crescere visibilmente (curva blu in risalita) superando

persino i livelli iniziali entro le 1000 [h]. La popolazione immunitaria (curva arancione) resta pressoché invariata, suggerendo una condizione di **immunoevasione stabile**. Le cellule T risultano meccanicamente escluse dalle regioni centrali e funzionalmente inattive nei confronti del tumore in espansione. In termini modellistiche e biologiche, il valore di $w_{max} = 0.4 K$ impone una soglia molto bassa di tolleranza alla densità tumorale per la mobilità immunitaria. Le cellule T perdono rapidamente la capacità di muoversi, anche in zone di densità solo moderata. L'inflow ristretto accentua ulteriormente l'inefficacia del sistema immunitario, confinando la risposta in aree marginali e impedendo la formazione di un fronte attivo che possa penetrare il tumore. Il comportamento osservato è tipico di scenari clinici di **tumori esclusi immunologicamente**, dove l'infiltrazione è impedita da barriere stromali e pressioni tissutali. Questo grafico rappresenta il caso più estremo della serie di simulazioni considerate, ed evidenzia in modo netto il fallimento dell'immunoterapia in condizioni di **elevata esclusione fisica e accesso vascolare limitato**. La curva tumorale crescente conferma la **resilienza del tumore e l'inefficacia della risposta immunitaria** in assenza di condizioni permissive di mobilità e reclutamento. Questo scenario è fondamentale come caso di controllo negativo nel confronto parametrico tra diversi valori di w_{max} e proporzioni di inflow, e giustifica quantitativamente la necessità di strategie complementari (rimozione meccanica della barriera, miglioramento della vascolarizzazione o combinazioni terapeutiche).

In basso a destra nella [Figura 6.5](#) è riportata l'evoluzione temporale della popolazione tumorale non infetta (curva blu) e della popolazione immunitaria (cellule T citotossiche, curva arancione), confrontando il modello ad agenti (soluzione discreta) con la corrispettiva formulazione continua (che rappresenta l'assenza di esclusione immunitaria, linee tratteggiate), in condizioni di esclusione immunitaria marcata. Parametri: $w_{max} = 0.2 K$; inflow immunitario limitato al 20% sinistro del dominio. Il grafico mostra l'andamento temporale della massa totale delle due popolazioni biologiche nel sistema ibrido discreto-continuo su un orizzonte temporale di $t = 0 – 1000 [h]$: numero totale di **cellule tumorali non infette**, ottenuto per somma spaziale degli agenti tumorali (curva blu), densità complessiva delle **cellule T citotossiche** infiltrate nel dominio (curva arancione) e *soluzioni continue (PDE, dove è stata sistematicamente evitata l'introduzione dell'ostacolo immunitario) corrispondenti, usate come benchmark numerico (linee tratteggiate nere)*. Per quanto concerne i parametri strutturali del modello, la mobilità delle cellule T è regolata dalla funzione: $\psi(\rho) = \max(0, 1 - \rho/w_{max})$, con $w_{max} = 0.2 K$, che azzera la mobilità immunitaria in tutte le regioni in cui la densità tumorale supera il 20% della capacità portante. In pratica, la **quasi totalità del dominio tumorale diventa inaccessibile** al sistema immunitario. L'inflow di cellule T è confinato al **20% sinistro del dominio spaziale**, simulando una vascolarizzazione fortemente compromessa. Nella fase iniziale ($t = 0 – 100 [h]$) l'ingresso delle cellule T nella regione vascolarizzata porta a un aumento rapido della popolazione immunitaria, che rimane tuttavia confinata nei margini. L'attività citotossica iniziale induce una **lieve riduzione** del carico tumorale. Nella fase intermedia ($t = 100 – 400 [h]$) l'efficacia immunitaria si esaurisce. Le cellule T non riescono a diffondersi a causa della discontinuità di mobilità imposta da $\psi(\rho)$, e restano confinate nelle regioni meno dense. La popolazione tumorale, protetta da un microambiente inaccessibile, **ricresce progressivamente**. Nella fase avanzata ($t = 500 – 1000 [h]$) il sistema converge verso un **equilibrio patologico**: la densità tumorale torna a crescere e si stabilizza su un valore elevato, mentre la popolazione immunitaria si satura in modo inefficace. Le cellule T risultano **topologicamente escluse** dal core tumorale e biologicamente incapaci di esercitare una risposta adeguata. Il grafico sintetizza una dinamica di **fallimento immunoterapico completo**, dovuto alla simultanea presenza di un **ostacolo meccanico alla mobilità** (w_{max} molto basso) e una **limitazione severa all'ingresso vascolare** (inflow ridotto al 20%). Questo caso rappresenta un **estremo patologico biologicamente plausibile**, utile come scenario di controllo negativo per confronti successivi. Evidenzia la necessità di intervenire simultaneamente su entrambi i fattori (mobilità e reclutamento) per ripristinare un'efficace funzione immunitaria antitumorale.

Confronto parametrico degli scenari di esclusione immunitaria e limitazione dell'inflow

Al fine di valutare l'impatto combinato della **mobilità immunitaria** e della **vascolarizzazione tumorale** sulla capacità del sistema immunitario di infiltrare e contenere la crescita tumorale, è stato condotto uno studio parametrico sistematico su quattro scenari distinti. Ogni caso è caratterizzato da un diverso valore soglia della funzione di mobilità, e da una corrispondente variazione nella percentuale del dominio abilitata all'ingresso di cellule T (inflow vascolare). I risultati sono riassunti nella [Tabella 6.1](#). Nel caso più favorevole ($w_{max} = 0.8 K$, inflow 80%), l'infiltrazione immunitaria è profonda e omogenea, la diffusione del chemoattrattante è efficace, e la risposta immunitaria porta a una drastica riduzione della massa tumorale, con una configurazione finale in cui il tumore è controllato stabilmente. Le cellule T riescono ad accedere al bulk tumorale e ad esercitare pienamente la loro funzione citotossica.

Riducendo $w_{max} = 0.6 K$ e simultaneamente l'inflow al 60% del dominio, si osserva una risposta ancora presente ma meno efficiente. L'attività immunitaria resta confinata a regioni periferiche a bassa densità, mentre il centro tumorale inizia a sfuggire al controllo, sebbene venga contenuto parzialmente. La massa tumorale finale è superiore rispetto al caso ottimale, ma inferiore a quella iniziale.

Nel terzo scenario ($w_{max} = 0.4 K$, inflow 40%), la mobilità immunitaria viene severamente inibita nella maggior parte del dominio, e l'accesso vascolare è ulteriormente ristretto. Il sistema immunitario riesce solo marginalmente ad attaccare il tumore, che inizialmente si riduce ma successivamente ricresce in maniera significativa. Si configura così un pattern di **segregazione spaziale persistente**, dove il tumore occupa il centro e le cellule T restano confinate ai margini.

Nel caso estremo ($w_{max} = 0.2 K$, inflow 20%), il tumore diventa completamente immune-escluso: la barriera meccanica è attivata quasi ovunque e le cellule T non riescono né ad accedere né a migrare in modo efficace. Dopo una fase transitoria iniziale di lieve riduzione, la massa tumorale ricresce fino a superare i livelli iniziali, con completa inefficacia del controllo immunitario.

Questi risultati mostrano chiaramente che la **funzione di mobilità** $\psi(\rho)$ e la **geometria dell'inflow** agiscono in sinergia nel determinare la riuscita o il fallimento della risposta immunitaria. Il sistema è altamente sensibile a variazioni nei parametri w_{max} e nella percentuale di dominio vascolarizzato. Pertanto, **strategie terapeutiche che combinino la riapertura del microambiente tumorale (aumentando la mobilità immunitaria) con il potenziamento dell'inflow (per esempio ingegneria vascolare)** potrebbero rappresentare un punto chiave per superare l'esclusione immunitaria nei tumori solidi.

Osservazione sulla divergenza tra modelli discreti e continui

È fondamentale ribadire con estrema chiarezza che, nella trattazione e negli esperimenti numerici presentati in questo [Capitolo 6](#), l'introduzione dell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria è stata effettuata esclusivamente sulla componente agent-based del modello ibrido; la componente continua governata dalle equazioni alle derivate parziali (PDE) è rimasta, per scelta implementativa deliberata, completamente invariata rispetto al caso di riferimento esposto nel [Capitolo 5](#). Inoltre, si richiama l'attenzione sul fatto che tutte le implementazioni qui analizzate ereditano dall'implementazione originaria fornita dal Dr. Morselli — cui si rimandano i sorgenti utilizzati per la generazione degli output — la normalizzazione della variabile chemoattrattante; tale adimensionamento è pertanto una proprietà strutturale del codice di base e non un'artificiosa retro-integrazione successiva. Questa doppia precisazione (modifica limitata alla sola parte agent-based; chemoattrattante normalizzato nel codice originario) è essenziale per interpretare correttamente la divergenza osservata fra l'evoluzione discreta e quella continua. Poiché i termini di diffusione, produzione e degradazione del campo chimico non sono stati alterati, ogni differenza emergente nei profili spaziali, nei tempi caratteristici o nelle metriche aggregate deve essere imputata — in via principale ed esclusiva — alle modifiche microscopiche introdotte nelle regole discreto-stocastiche (vincoli di occupabilità, soglie di accesso, probabilità di movimento, meccanismi di esclusione locale). Tali meccanismi agent-level possono generare effetti non banali (saturazione locale, fenomeni di esclusione spaziale, noise-induced switching, e soglie non lineari correlate a parametri come w_{max} o alle condizioni di inflow) che non sono catturati dalla media continua e che quindi determinano la divergenza osservata. Dal punto di vista metodologico, la configurazione sperimentale adottata — mantenere la PDE identica e modificare solo gli agenti — costituisce un disegno controllato che rende non ambigua la relazione causale tra intervento modellistico e fenomenologia emergente: se la componente continua fosse stata alterata contestualmente, non sarebbe stato possibile separare l'effetto microscopico dell'ostacolo dall'effetto macroscopico di una diversa dinamica chimica. Di conseguenza, la divergenza qui documentata non va intesa come un errore di implementazione della parte continua, bensì come la manifestazione della limitata validità della chiusura di tipo mean-field in regimi caratterizzati da forti disomogeneità locali, elevata occupazione discreta e soglie non lineari. Per assicurare una valutazione quantitativa e riproducibile della divergenza, si raccomanda — e si rimanda alle analisi riportate in appendice — di confrontare sistematicamente le realizzazioni agent-based mediante ensemble statistici (media \pm intervallo di confidenza, distribuzioni di front velocity, istogrammi di occupazione locale) e di affiancare questi risultati a test di convergenza e sensibilità sulla componente PDE (refinement spaziale/temporale, verifica dei parametri numerici) e sui parametri agent-level. È altresì necessario rendere esplicito nel codice e nella documentazione il fattore di normalizzazione del chemoattrattante ereditato dal codice originale, così da permettere una eventuale riconversione a scale dimensionali nelle applicazioni comparative o di calibrazione sperimentale. In sintesi, la divergenza tra modelli discreti e continui osservata in questo capitolo è una conseguenza attesa e interpretabile della decisione sperimentale di modulare l'ostacolo unicamente a livello agent-based, ed evidenzia limiti insiti nelle approssimazioni di tipo medio per descrivere fenomeni fortemente discreti e soglia-dipendenti. Questa osservazione, lungi dal costituire una debolezza

metodologica, fornisce invece un chiaro punto di accesso per indagare i meccanismi microscopici che regolano l'efficacia dell'infiltrazione immunitaria.

Tabella 6.1. Confronto tra scenari di esclusione immunitaria variando w_{\max} e inflow.

Caso	w_{\max}	Inflow (%)	Infiltrazione T-cell	Riduzione iniziale	Ricrescita	Stato finale	Efficacia
1	$0.8K$	80%	Ottima	Marcata	Nessuna	Tumore contenuto	Alta
2	$0.6K$	60%	Buona	Significativa	Moderata	Parzialmente controllato	Moderata
3	$0.4K$	40%	Limitata	Parziale	Si	Tumore persistente	Bassa
4	$0.2K$	20%	Quasi assente	Minima	Pronunciata	Tumore incontrollato	Fallita

Variante con inflow destro: analisi comparativa e implicazioni biologiche

Nel presente lavoro si è inoltre considerata la variante del modello in cui la sorgente di afflusso immunitario è localizzata sul 40% destro del dominio spaziale (modifica realizzata mediante la traslazione della maschera di inflow). Dal punto di vista spaziale, il profilo stazionario e transitorio delle densità riportate in Figura 6.3 risulta specchiato rispetto al caso con inflow sinistro: i picchi di concentrazione delle cellule T e del chemoattrattante si collocano sul margine destro del dominio mentre la struttura complessiva della distribuzione tumorale rimane sostanzialmente invariata in forma. Analogamente, la traiettoria temporale dei totali integrati (curva in basso a sinistra di Figura 6.5) conserva il comportamento qualitativo (regimi di persistenza/eradicazione e tempi caratteristici), con eventuali differenze quantitative limitate a modeste scostamenti transitori riconducibili alla natura stocastica del modello agente-based e a piccole asimmetrie dovute a effetti di bordo. La scelta di porre l'inflow sul lato destro non modifica i meccanismi fondamentali indagati (dipendenza critica dalle soglie di afflusso e dall'ostacolo w_{\max}) ma ne facilita l'utilizzo in contesti sperimentali o anatomici in cui il reclutamento linfocitario è lateralizzato (ad esempio, presenza di un plesso vascolare, sito di somministrazione locale o prossimità a specifici vasi/linfonodi). Poiché la perfusione vascolare e la densità di vasi sono intrinsecamente eterogenee nel microambiente tumorale, modellare l'afflusso come una fonte localizzata e lateralizzata aumenta la plausibilità dell'assetto spaziale quando si intende confrontare la simulazione con immagini istologiche o con protocolli sperimentali in cui l'ingresso delle cellule immunitarie è osservato su un lato del tessuto. Per queste ragioni, si raccomanda di esplicitare la collocazione della sorgente (sinistra vs destra) nelle didascalie illustrate e, qualora se ne giudichi opportuno, di includere la versione specchiata delle figure per agevolare il confronto visivo e quantitativo tra i due scenari.

Per far sì che l'inflow delle cellule T avvenga a destra invece che a sinistra, è necessario modificare una sola riga nel file `c_agents_immune_oned.m`; in particolare è necessario sostituire

```
1 mask(1:round(0.4 * length(mask))) = 1;
```

con

```
1 mask(end - round(0.4 * length(mask)) + 1:end) = 1;
```

. Di seguito vengono riportate le figure riguardo il caso specifico in esame.

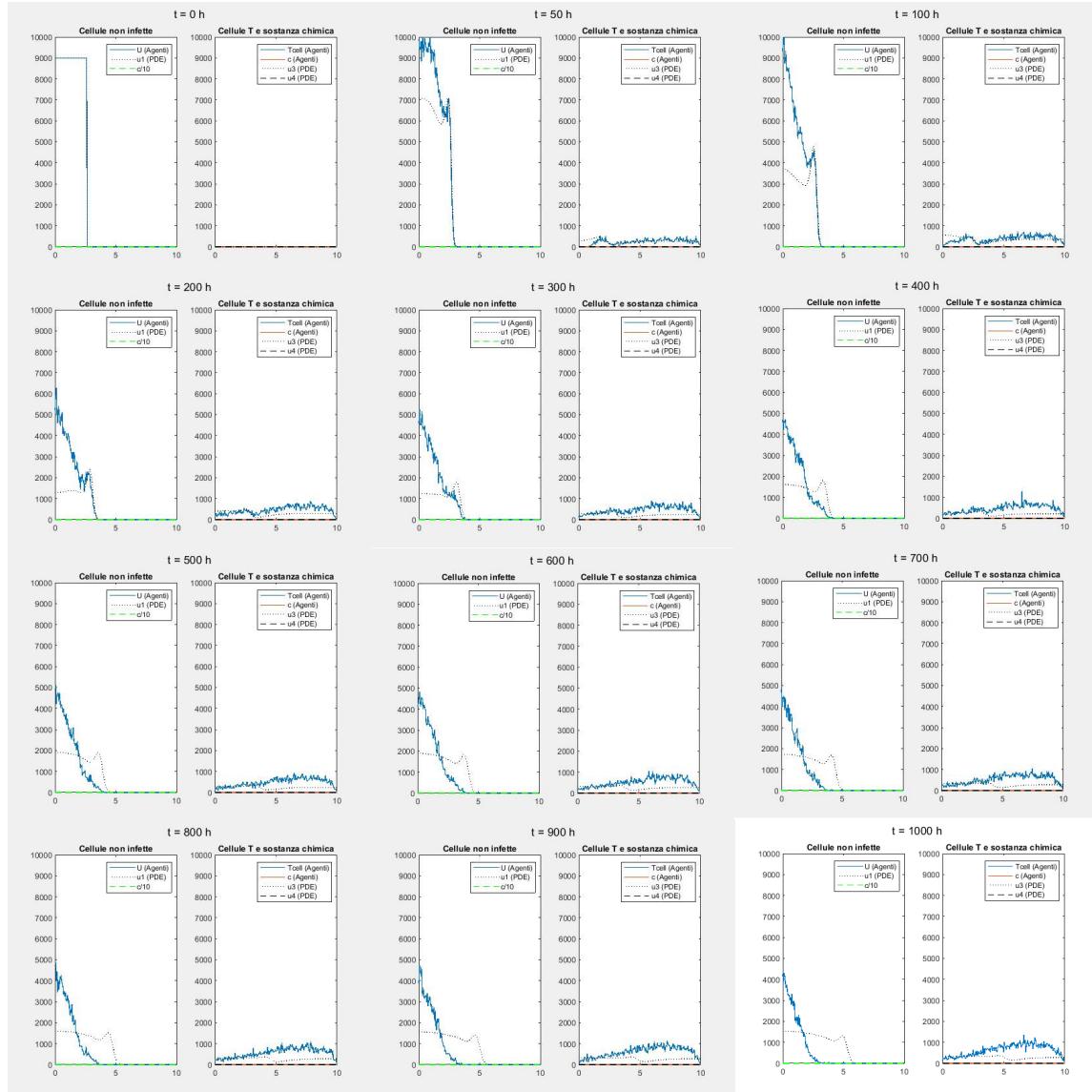


Figura 6.6. Andamento cellule tumorali non infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40%.

La Figura 6.6 mostra la serie temporale dei profili spaziali per la variante del modello in cui la sorgente di afflusso immunitario è stata traslata sul **40% destro** del dominio, mantenendo invariate le altre impostazioni (in particolare w_{max} e gli stessi parametri biologici e numerici utilizzati per lo scenario riportato in Figura 6.3). Le sottotraccce a coppie, disposte agli istanti visualizzati (da $t = 0$ a $t = 1000 [h]$), confrontano la soluzione agent-based (linea continua) con la soluzione PDE (*tratteggiata e sulla quale è stato volutamente non implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria per permettere un confronto diretto tra il caso con ostacolo ed il corrispettivo senza ostacolo*) e riportano, oltre alla densità delle cellule non infette U, il profilo delle cellule T e della sostanza chimica (con le opportune fattorizzazioni di scala adottate nel codice). I risultati osservabili sono da valutare su tre aspetti principali: (i) la disposizione spaziale dei tre campi, (ii) la dinamica temporale complessiva e (iii) il confronto discreto–continuo. (i) Sul piano spaziale, la traslazione dell'inflow determina una **localizzazione delle cellule T e del chemoattrattante in corrispondenza del margine destro** del dominio: il picco di cellule T e la massima concentrazione di ϕ si collocano sulla porzione laterale interessata dall'afflusso, mentre la massa tumorale non infetta conserva la medesima struttura qualitativa iniziale. Tale disposizione è lo specchio, rispetto all'origine, di quanto documentato nella versione con inflow sinistro; la forma del profilo tumorale resta sostanzialmente invariata in forma, segno che la dinamica di crescita e dispersione di U è governata dagli stessi processi locali indipendentemente dal verso dell'afflusso. (ii) Dal punto di vista temporale, la serie mostra che la presenza dell'ostacolo alla migrazione immunitaria (w_{max}) limita l'efficacia penetrativa delle T: le cellule immunitarie tendono a rimanere concentrate nella regione prossimale alla sorgente (lato destro) e solo una frazione ridotta penetra nella massa tumorale. Ne deriva che il regime qualitativo (persistenza parziale del tumore con riduzioni locali e code residui) è coerente con quanto osservato nella controparte con inflow sinistro; le differenze rilevabili sono prevalentemente **quantitative e transitorie**, dovute alla natura stocastica dell'approccio agent-based e alla diversa localizzazione iniziale della sorgente. In particolare, si osservano fluttuazioni locali nel profilo agente (oscillazioni e piccole irregolarità), come previsto dal ruolo delle fluttuazioni discreto-stocastiche. (iii) La figura conferma il comportamento già evidenziato nella versione sinistra: l'evoluzione agente evidenzia rumore intrinseco e piccole asimmetrie puntuali. Queste discrepanze sono maggiormente pronunciate nelle regioni di soglia, ossia laddove la mobilità delle T è fortemente modulata dall'ostacolo (mobilità locale prossima a zero), evidenziando l'importanza del trattamento agent-based per catturare fenomeni di esclusione immunitaria soglia-dipendente. Infine, dal punto di vista interpretativo e per la collocazione del risultato all'interno del Capitolo 6, si rimarca che la variante con inflow destro **non altera i meccanismi analitici e numerici discussi per l'inflow sinistro**, ma ne offre una rappresentazione specchiata che può risultare di maggiore utilità pratica quando si scelga di confrontare le simulazioni con dati sperimentali o anatomici in cui il reclutamento linfocitario è lateralizzato. Per una piena leggibilità e replicabilità dei risultati si suggerisce di includere nella trattazione testuale (i) la specifica esplicita della posizione dell'inflow nelle didascalie e (ii) la versione specchiata delle figure principali nel materiale supplementare, così da rendere immediatamente confrontabili le due configurazioni senza introdurre ambiguità interpretative.

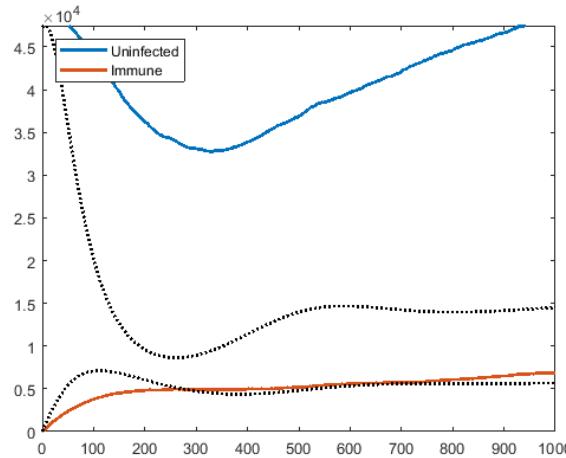


Figura 6.7. Evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu) e cellule T citotossiche (curva arancione) in un modello ibrido discreto-continuo per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40% .

La Figura 6.7 riporta l'andamento temporale delle popolazioni totali di **cellule non infette** e **cellule immunitarie** nel caso in cui l'afflusso delle cellule T sia localizzato sul **40% destro del dominio**. Le curve a linea continua rappresentano i risultati del modello ad agenti. Nel confronto con il caso analogo riportato in basso a sinistra della Figura 6.5 (inflow sinistro), si osserva innanzitutto che la **struttura qualitativa** dell'evoluzione resta invariata: la popolazione di cellule non infette presenta una prima fase di rapida diminuzione dovuta all'azione citotossica delle cellule T, seguita da un regime di stabilizzazione e successiva parziale ripresa nella fase tardiva (da circa $t > 400 [h]$), indicativa della persistenza di una quota tumorale non completamente eradicata. Parallelamente, la popolazione immunitaria mostra un incremento iniziale rapido, seguito da un **plateau quasi stazionario** in cui la densità di cellule T si mantiene su valori modesti ma costanti, coerentemente con la presenza dell'ostacolo all'infiltrazione ($w_{max} = 0.4 K$) che limita la penetrazione profonda nel tessuto. Rispetto al caso con inflow sinistro, le differenze principali risultano **quantitative e transitorie**: la fase iniziale di crescita delle cellule immunitarie appare leggermente più graduale, con un picco di intensità inferiore, mentre la successiva ricrescita del comparto non infetto avviene con una pendenza più marcata. Tale comportamento è imputabile alla **asimmetria di bordo** introdotta dalla posizione della sorgente, che condiziona la distribuzione spaziale iniziale del contatto tra cellule T e massa tumorale. La propagazione del fronte immunitario da destra verso sinistra determina infatti una **temporanea ritardata interazione** con le regioni centrali e sinistre del dominio, comportando un'attività citotossica mediamente meno diffusa nelle prime fasi della simulazione. Il modello ad agenti cattura più realisticamente le fluttuazioni locali e i fenomeni di saturazione dovuti all'eterogeneità spaziale e all'effetto dell'ostacolo. Nel complesso, la dinamica temporale con inflow destro conferma la **robustezza strutturale del modello** e la **simmetria dei meccanismi di interazione**: la sola inversione laterale della sorgente non altera i regimi dinamici fondamentali, ma introduce una leggera modulazione temporale nella risposta immunitaria e nei tempi di ricrescita tumorale. Da un punto di vista biologico, la configurazione con inflow destro risulta più **attendibile e aderente alla realtà anatomica**, in quanto rappresenta la condizione in cui il fronte di reclutamento linfocitario origina dal lato più vascolarizzato del dominio, come frequentemente osservato in sezioni istologiche reali o in modelli di infiltrazione immunitaria asimmetrica.

Parte III

**Terza parte: dinamica in presenza di
terapia vironcolitica**

Capitolo 7

Modello matematico nel caso di introduzione della terapia vironcolitica

Breve roadmap del capitolo

In questo capitolo viene presentata la modellizzazione matematica del sistema tumore-immunità in presenza di virus oncolitici, con l'obiettivo di estendere le analisi precedenti al caso in cui la viroterapia rappresenta un ulteriore fattore dinamico. La descrizione integra sia approcci agent-based sia formulazioni continue (PDE e ODE), per fornire una visione coerente e multilivello delle interazioni tra cellule tumorali, cellule immunitarie e cellule infettate dal virus. La prima parte è dedicata al modello ad agenti, che introduce esplicitamente le regole di proliferazione, morte, infezione e interazione locale tra i diversi tipi cellulari. Questo approccio consente di cogliere con dettaglio la natura discreta e stocastica del processo infettivo e del reclutamento immunitario. Segue la presentazione del corrispondente modello continuo, che riassume in termini deterministici le dinamiche osservate a livello microscopico. In questa sezione vengono evidenziati i nuovi termini introdotti rispetto al caso senza infezione, con particolare attenzione al significato biologico delle variabili aggiuntive e alle assunzioni che giustificano la formalizzazione PDE. Infine, viene discusso il modello ODE associato, utile per analisi di stabilità e per lo studio di scenari semplificati ma significativi. Su questa base si affronta anche un'estensione teorica al caso delle onde viaggianti, al fine di valutare la capacità del virus di diffondersi all'interno del tessuto tumorale in presenza della risposta immunitaria. Nel complesso, il [Capitolo 7](#) costituisce il passaggio fondamentale verso la parte della tesi dedicata all'infezione virale: esso introduce la struttura matematica di riferimento che sarà oggetto di analisi qualitativa e simulativa nei capitoli successivi. L'aspetto innovativo risiede nel fatto di aver introdotto, sia dal punto di vista analitico e, successivamente, dal lato numerico la riduzione ODE con presentazione di diagrammi di biforcazione, simulazioni dinamiche, ritratti di fase ed onde viaggianti, con interpretazione delle dinamiche emergenti (riferimento [1]).

7.1 Interazione tra il sistema immunitario e le cellule tumorali in presenza di virus oncolitici

L'interazione bidirezionale tra virus oncolitici e sistema immunitario, pur potendo simultaneamente potenziare l'immunogenicità antitumorale e limitarne la diffusione intratumorale, richiede una modellizzazione matematica avanzata per l'ottimizzazione razionale di strategie combinate di viroterapia e immunoterapia [1,2,3,8,10,11,13]. Il presente studio adotta un modello ibrido e multiscala, focalizzato esclusivamente sui linfociti T citotossici chemotatticamente attratti dal tumore, al fine di confrontare in modo inedito approcci agent-based e continui nell'analisi delle interazioni tra sistema immunitario e virus oncolitici [1,2,3,8,9,11,12]. L'incremento della risposta immunitaria indotto da virus oncolitici genera effetti non monotoni sulla terapia: analisi ODE rivelano cicli limite, mentre modelli spaziali possono mostrare estinzioni locali, rendendo l'efficacia dipendente da tempo e sede dell'infusione virale [1,2,3,8,9]. Per rappresentazione schematica della dinamica cellulare nei modelli stocastici fare riferimento alla [Figura 7.1](#).

7.1.1 Modello ad agenti

La novità, rispetto al paragrafo 4.1.1, è quella di introdurre il numero di cellule tumorali infette che occupano la posizione x_j al tempo t_n (indicato con $I_j^n = I(x_j, t_n)$) e la rispettiva densità $i_j^n = \frac{I_j^n}{\delta}$ ¹ [1,2,3,4]. Partiamo dal presupposto che l'infezione stimoli il sistema immunitario aumentando il numero di cellule immunitarie nell'area e guidandole verso le cellule infette; una volta che una cellula immunitaria entra in contatto con una cellula cancerosa, è in grado di ucciderla [1,2,3,4]. Nel caso di terapia vironcolitica, la densità delle cellule tumorali (infette e non infette) è data da $\rho_i^n = u_j^n + i_j^n$ ² [1,2,3].

Dinamica delle cellule tumorali

(a) Morte delle cellule infette

Non consideriamo la proliferazione delle cellule infette, poiché il virus compromette la funzionalità della macchina cellulare [1,2,3,4]. Trascorso un certo tempo dall'infezione, la cellula va incontro a lisi e muore: assumiamo che a ogni intervallo temporale ciò avvenga con probabilità τq , con $q > 0$ costante che rappresenta il tasso di morte [1,2,3,4].

(b) Infezione

Non modelliamo esplicitamente il virus oncolitico, poiché assumiamo che le sue dinamiche siano più rapide di quelle cellulari e possano quindi essere approssimate da uno stato quasi stazionario [1,2,3]. Pertanto, assumiamo che l'infezione avvenga al contatto tra cellule infette e non infette con probabilità proporzionale alla densità delle cellule infette [1,2,3]. Ciò significa che una cellula non infetta che occupa la posizione x_j al tempo t_n diventa infetta con probabilità $\tau \beta i_j^n / K$, dove K è la capacità portante e $\beta > 0$ è una costante di tasso di infezione [1,2,3]. Sebbene la capacità portante possa essere facilmente incorporata nel parametro di infezione, questa formulazione consente di riscalare facilmente le densità cellulari modificando soltanto K e le condizioni iniziali e questo processo è simile all'interazione tra tumore e sistema immunitario descritta, ad esempio, in [5,6,7].

(c) Movimento cellulare

Come abbiamo già menzionato, consideriamo due diverse regole che governano il movimento cellulare. In vista della derivazione formale dei modelli continui, è conveniente adottare la stessa notazione per entrambi i processi [1,2,3]. Dichiariamo quindi che una cellula non infetta che occupa la posizione x_j al tempo t_n si sposta al punto di reticolo $x_{j\pm 1}$ con probabilità $F_{j\rightarrow j\pm 1}^n$ e rimane nella posizione iniziale con probabilità $1 - F_{j\rightarrow j-1}^n - F_{j\rightarrow j+1}^n$ [1,2,3]. Lo stesso vale per le cellule infette, ma con probabilità $\tilde{F}_{j\rightarrow j\pm 1}^n$ che, in linea di principio, possono essere diverse da $F_{j\rightarrow j\pm 1}^n$. Forniamo ora le espressioni esplicite per queste probabilità [1,2,3]. Il modello più semplice di movimento non assume alcuna influenza della densità cellulare né alcuna direzione preferenziale di moto; in questo caso poniamo

$$F_{j\rightarrow j\pm 1}^n := \frac{\theta_u}{2}, \quad \tilde{F}_{j\rightarrow j\pm 1}^n := \frac{\theta_i}{2} \quad (7.1)$$

con $\theta_u, \theta_i \in [0, 1]$ [1,2,3]. Questo è un tipico random walk non polarizzato [1,2,3]. D'altra parte, poiché la proliferazione cellulare è limitata da una capacità portante, ha senso considerare anche una riduzione della motilità in un ambiente affollato e consentire alle cellule di muoversi solo seguendo il gradiente di pressione: la probabilità di movimento dipende quindi dalla differenza tra la pressione nella posizione iniziale della cellula e la pressione nel punto di destinazione [1,2,3]. In questo caso, poniamo

$$F_{j\rightarrow j\pm 1}^n := \theta_u \frac{(\rho_j^n - \rho_{j\pm 1}^n)_+}{2P}, \quad \tilde{F}_{j\rightarrow j\pm 1}^n := \theta_i \frac{(\rho_j^n - \rho_{j\pm 1}^n)_+}{2P} \quad (7.2)$$

dove $z_+ := \max(z, 0)$, P è la pressione omeostatica e $\theta_u, \theta_i \in [0, 1]$ come prima. Osserviamo che, se $\rho_j^n < P$ per ogni j , allora tutte le probabilità sono tra 0 ed 1 [1,2,3]. Nel caso particolare in cui $\rho_j^n = P$ e $\rho_{j-1}^n = \rho_{j+1}^n = 0$ le due definizioni forniscono gli stessi valori di probabilità; in qualsiasi altro caso, le probabilità di movimento fornite nell'equazione (7.1) sono maggiori di quelle fornite nell'equazione (7.2). Questo, come vedremo a breve,

$$\begin{aligned} {}^1 \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right]. \\ {}^2 \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right]. \end{aligned}$$

influisce in modo significativo sugli esiti della terapia [8].

(d) Dinamica base delle cellule tumorali

Restringiamo la nostra attenzione al caso di movimento casuale non orientato; inoltre, per semplicità, consideriamo che le cellule infette e non infette si muovano con la stessa probabilità, che indichiamo con θ [1,2,3].

Dinamica del chemoattrattante

Assumiamo che le cellule tumorali non infette e le cellule tumorali infette producano chemoattrattori a tassi γ_ϕ e α_ϕ , rispettivamente [1,2,3]. Scegliamo i loro valori in modo che $\alpha_\phi >> \gamma_\phi > 0$, in linea con l'ipotesi che il tumore sia inizialmente "freddo" e che l'infezione da virus oncolitico sia sufficiente ad indurre una risposta immunitaria antitumorale, come spesso osservato in vivo e in vitro [1,2,4]. La densità del chemoattrattore non può crescere all'infinito, quindi raggiunge la saturazione a $\phi^* > 0$; il chemoattrattore decade anche a una velocità $q_\phi > 0$ si diffonde [1,2,3]. L'equazione di bilancio risultante è

$$\phi_j^{n+1} = \phi_j^n + \tau D_\phi \frac{\phi_{j+1}^n + \phi_{j-1}^n - 2\phi_j^n}{\delta^2} + \tau (\alpha_\phi i_j^n + \gamma_\phi u_j^n) (\phi^* - \phi_j^n) - \tau q_\phi \phi_j^n$$

³ con D_ϕ già introdotto in 4.1.1.

Dinamica delle cellule immunitarie

Partiamo dal presupposto che vi sia un afflusso costante di cellule immunitarie nel microambiente indipendentemente dalla presenza di cellule tumorali [1,4]. Inoltre, ipotizziamo che l'infezione da virus oncolitico stimoli una risposta immunitaria in tutto il tumore [1,3,4]. Pertanto, una cellula immunitaria compare nel punto x_j al tempo t_n con probabilità $\tau \delta S_j^n$, con

$$S_j^n = \left(S_0 + \alpha_z \sum_h I_h^n \right) \mathbf{1}_\omega(x_j)$$

⁴ dove α_z è il tasso di afflusso aggiuntivo dovuto all'infezione; quest'ultimo tiene conto del numero totale di cellule infette nel dominio [1,4]. In linea di principio, potremmo variare ω per modellare il fatto che alcune aree del tumore sono più difficili da raggiungere per le cellule immunitarie (ad esempio a causa della scarsa vascolarizzazione) [1,2,8,9]. Dopo di che vale quello che è già stato menzionato in 4.1.1.

Azione citotossica delle cellule immunitarie

Per semplicità, ipotizziamo che il tasso di uccisione sia lo stesso per ogni cellula cancerosa, anche se potrebbe avere senso considerare situazioni in cui le cellule infette sono più facilmente riconoscibili dalle cellule immunitarie e, quindi, vengono uccise ad un tasso più elevato [1].

$$\begin{aligned} {}^3 \left[\frac{\mu g}{mm} \right] &= \\ \left[\frac{\mu g}{mm} + h \frac{mm^2}{h} \frac{\mu g/mm + \mu g/mm + \mu g/mm}{mm^2} + h \left(\frac{mm}{h \text{ cellule}} \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{mm}{h \text{ cellule}} \frac{\text{cellule}}{mm} \right) \left(\frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right) - h \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} \right] &= \\ \left[\frac{\mu g}{mm} + \frac{\mu g}{mm} + \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} + h \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right] &= \left[\frac{\mu g}{mm} + h \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{\mu g}{mm} + \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right] = \\ \left[\frac{\mu g}{mm} \right]. & \\ {}^4 \left[\frac{\text{cellule}}{mm \cdot h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm \cdot h} + \frac{1}{mm \cdot h} \text{cellule} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{mm \cdot h} \right]. \end{aligned}$$

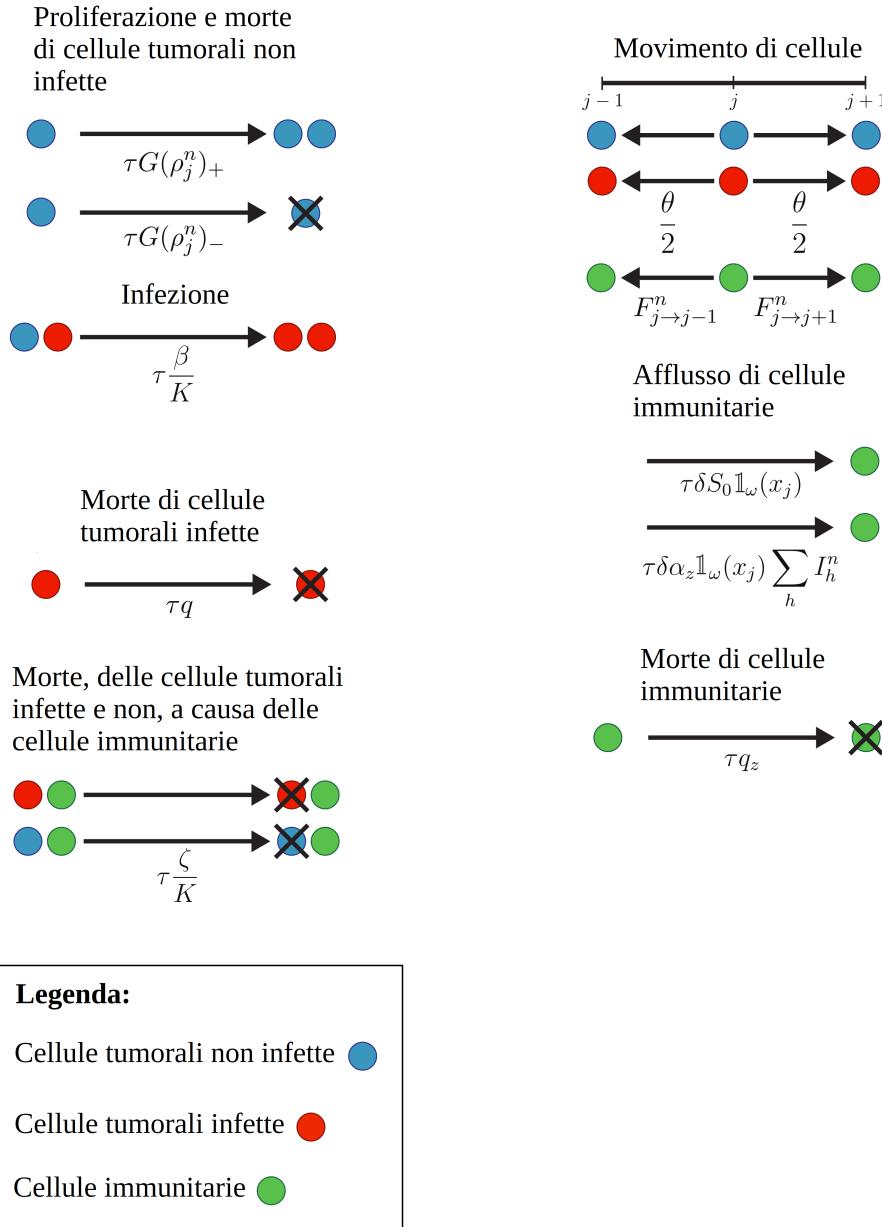


Figura 7.1. Rappresentazione schematica delle regole che governano la dinamica cellulare nei modelli stocastici. Le cellule non infette sono rappresentate in blu, quelle infette in rosso e quelle immunitarie in verde. Le cellule non infette possono proliferare o morire in base alla densità totale, muoversi, infettarsi al contatto con cellule infette e morire al contatto con cellule immunitarie. Le cellule infette possono muoversi, morire con probabilità costante e morire al contatto con cellule immunitarie. Le cellule immunitarie possono entrare nel dominio, spostarsi con una certa probabilità e morire con probabilità costante. Il modello considera anche le dinamiche del chemoattrattore, che non sono incluse nella figura a causa del diverso approccio di modellizzazione adottato (cioè basato sulla densità e deterministico invece che basato sugli individui e stocastico) [1,2,3,4].

7.1.2 Corrispondente modello continuo

Ora scriveremo le controparti continue dei modelli basati su agenti, utilizzando tecniche simili a quelle impiegate nella sezione 4.1.2.

Dinamica delle cellule tumorali non infette

Le cellule infette possono prima muoversi, poi riprodursi o morire in base al valore della pressione, quindi essere infettate ed infine uccise dalle cellule immunitarie [1,3,4]. Si può dimostrare (vedere [1,2]) che il bilancio di massa è dato dall'equazione

$$\frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\tau} = G(\rho_j^n) u_j^n - \frac{\beta}{K} u_j^n i_j^n - \frac{\zeta}{K} u_j^n z_j^n + \frac{1}{\tau} \Phi + H_1$$

⁵ dove

$$\Phi := \frac{\theta}{2} u_{j-1}^n + \frac{\theta}{2} u_{j+1}^n - \theta u_j^n = \frac{\theta}{2} \delta^2 \frac{u_{j-1}^n + u_{j+1}^n - 2u_j^n}{\delta^2}$$

⁶ con $H_1 = f(\Phi, \tau)$ (più precisamente ogni termine di H_1 viene moltiplicato o per τ o per Φ). In modo analogo a quanto fatto in 4.1.2, si giunge a

$$\partial_t u = \theta \tilde{D} \partial_{xx}^2 u + G(\rho) u - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z$$

⁷.

Dinamica delle cellule tumorali infette

Le cellule infette possono prima muoversi, poi morire. Inoltre, le cellule non infette possono essere infettate. Si può ricavare (vedere [1,3]) che il principio del bilancio di massa fornisce l'equazione

$$\frac{i_j^{n+1} - i_j^n}{\tau} = \frac{1}{\tau} \Psi - q i_j^n + \frac{\beta}{K} u_j^n i_j^n - \frac{\zeta}{K} i_j^n z_j^n + H_2 + H_3$$

⁸ con

$$\Psi := \frac{\theta}{2} i_{j-1}^n + \frac{\theta}{2} i_{j+1}^n - \theta i_j^n = \frac{\theta}{2} \delta^2 \frac{i_{j-1}^n + i_{j+1}^n - 2i_j^n}{\delta^2}$$

$$\begin{aligned} {}^5 \left[\frac{\text{cellule/mm} - \text{cellule/mm}}{h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} \right] = \\ \left[\frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{mm} - \frac{1/h}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} - \frac{1/h}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \\ \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} \right]. \\ {}^6 \left[\frac{\text{cellule}}{mm} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{\text{cellule}}{mm} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{mm} \right] = \left[\frac{mm^2 \frac{\text{cellule/mm} + \text{cellule/mm} + \text{cellule/mm}}{mm^2}}{mm^2} \right] = \\ \left[\frac{\text{cellule}}{mm} \right]. & \\ {}^7 \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{mm} - \frac{1/h}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} - \frac{1/h}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \right] = \\ \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} \right]. \\ {}^8 \left[\frac{\text{cellule/mm} - \text{cellule/mm}}{h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} \right] = \\ \left[\frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{mm} - \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{1/h}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} - \frac{1/h}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} \frac{\text{cellule}}{mm} + \frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \\ \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} - \frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} + \frac{\text{cellule}}{mm h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}}{mm h} \right]. \end{aligned}$$

9

$$H_2 := \tau G(\rho_j^n) \frac{\beta}{K} u_j^n i_j^n - \tau \frac{\beta \zeta}{K^2} u_j^n i_j^n z_j^n - \tau^2 G(\rho_j^n) \frac{\beta \zeta}{K^2} u_j^n i_j^n z_j^n + \frac{\beta}{K} i_j^n (1 + \tau G(\rho_j^n)) \left(1 - \tau \frac{\zeta}{K} z_j^n \right) \Phi$$

10

$$H_3 := -q \Psi - \frac{\zeta}{K} z_j^n \Psi + \tau q \frac{\zeta}{K} i_j^n z_j^n + \tau q \frac{\zeta}{K} z_j^n \Psi$$

11

Con un procedimento sulla falsa riga di quello della sezione 4.1.2, si arriva a

$$\partial_t i = \theta \widetilde{D} \partial_{xx}^2 i + \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} i z - q i$$

12

Dinamica del chemoattrattante

Il chemoattrattivo è prodotto dalle cellule tumorali, decade ad una velocità costante e si diffonde. Abbiamo

$$\frac{\phi_j^{n+1} - \phi_j^n}{\tau} = D_\phi \frac{\phi_{j+1}^n + \phi_{j-1}^n - 2\phi_j^n}{\delta^2} + (\alpha_\phi i_j^n + \gamma_\phi u_j^n) (\phi^* - \phi_j^n) - q_\phi \phi_j^n$$

attraverso la quale si ricava

$$\partial_t \phi = D_\phi \partial_{xx}^2 \phi + (\alpha_\phi i + \gamma_\phi u) (\phi^* - \phi) - q_\phi \phi$$

13 [1,2,3,4].

Dinamica delle cellule immunitarie

Le cellule immunitarie possono prima muoversi, poi morire. Inoltre, nuove cellule immunitarie possono entrare nel dominio. Il principio di bilancio di massa fornisce l'equazione (vedere [1,2,3,4])

$$\frac{z_j^{n+1} - z_j^n}{\tau} = \frac{\Xi}{\tau} - q_z z_j^n + S_j^n + q_z \Xi$$

$$9 \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{mm}^2 \text{cellule}/\text{mm} + \text{cellule}/\text{mm} - \text{cellule}/\text{mm}}{\text{mm}^2} \right] =$$

$$\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right].$$

$$10 \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{h}{h} \frac{1}{h} \frac{1/h}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - h \frac{1/h}{\text{cellule}^2/\text{mm}^2} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - h^2 \frac{1}{h} \frac{1/h}{\text{cellule}^2/\text{mm}^2} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{1/h}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} h \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{1}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] =$$

$$\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right].$$

$$\left[\frac{1}{h} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm } h} \right] = \left[\frac{1}{h} \frac{1/\text{h}}{\text{cellule/mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + h \frac{1}{h} \frac{1/\text{h}}{\text{cellule/mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + h \frac{1}{h} \frac{1/\text{h}}{\text{cellule/mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \right. \\ \left. \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm } h} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm } h} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm } h} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm } h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm } h} \right]. \right]$$

$$12 \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{h}} \frac{1}{\text{mm}^2} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1/\text{h}}{\text{cellule/mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1/\text{h}}{\text{cellule/mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \\ \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right].$$

$$\left[\frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{mm^2}{h} \frac{1}{mm^2} \frac{\mu g}{mm} + \left(\frac{mm}{h \text{cellule}} \frac{cellule}{mm} + \frac{mm}{h \text{cellule}} \frac{cellule}{mm} \right) \left(\frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right) - \frac{1}{h} \frac{\mu g}{mm} \right] = \\ \left[\frac{\mu g}{mm h} + \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{\mu g}{mm} + \frac{\mu g}{mm} - \frac{\mu g}{mm} \right] = \left[\frac{\mu g}{mm} \right].$$

¹⁴ nella quale

$$\Xi := \Xi_1 + \Xi_2$$

¹⁵ con

$$\Xi_1 := \theta_z \frac{z_{j-1}^n + z_{j+1}^n - 2z_j^n}{2}$$

¹⁶

$$\Xi_2 := -(F_{j \rightarrow j-1}^n + \tilde{F}_{j \rightarrow j+1}^n) z_j^n + \tilde{F}_{j-1 \rightarrow j}^n z_{j-1}^n + \tilde{F}_{j+1 \rightarrow j}^n z_{j+1}^n$$

¹⁷ Si ricava che

$$\partial_t z = \theta_z \tilde{D} \partial_{xx}^2 z - \frac{\nu \tilde{D}}{\phi^*} \partial_x (z \partial_x \phi) - q_z z + S.$$

7.2 Riepilogo del modello continuo

Il sistema che abbiamo ottenuto formalmente è il seguente (avendo posto $D := \theta \tilde{D}$, $D_z := \theta_z \tilde{D}$, $\chi := \nu \tilde{D}$ e $S(t, x) := \left(S_0 + \alpha_z \int_{\Omega} i(t, y) dy \right) \mathbf{1}_{\omega}(x)$ ¹⁸:

$$\begin{cases} \partial_t u(t, x) = D \partial_{xx}^2 u(t, x) + p \left(1 - \frac{u(t, x) + i(t, x)}{K} \right) u(t, x) - \frac{\beta}{K} u(t, x) i(t, x) - \frac{\zeta}{K} u(t, x) z(t, x) \\ \partial_t i(t, x) = D \partial_{xx}^2 i(t, x) + \frac{\beta}{K} u(t, x) i(t, x) - q i(t, x) - \frac{\zeta}{K} i(t, x) z(t, x) \\ \partial_t z(t, x) = D_z \partial_{xx}^2 z(t, x) - \frac{\chi}{\phi_{max}} \partial_x (z(t, x) \partial_x \phi(t, x)) - q_z z(t, x) + S(t, x) \\ \partial_t \phi(t, x) = D_{\phi} \partial_{xx}^2 \phi(t, x) + (\alpha_{\phi} i(t, x) + \gamma_{\phi} u(t, x)) (\phi^* - \phi(t, x)) - q_{\phi} \phi(t, x) \end{cases} \quad (7.3)$$

[1,2,3,4].

7.2.1 Significato fisico/biologico dei termini aggiuntivi (rispetto al caso senza infezione)

- $p u(t, x) \left(1 - \frac{u(t, x) + i(t, x)}{K} \right)$: **termine di crescita logistica** della popolazione di cellule tumorali **non infette**. Tale termine dice che le cellule non infette crescono velocemente se c'è spazio e risorse, rallentano man mano che il tumore si avvicina alla capacità massima locale K , e **anche la presenza di cellule infette contribuisce alla competizione** poiché occupano spazio e consumano risorse come le altre $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right]$.
- $-\frac{\beta}{K} u(t, x) i(t, x)$: rappresenta la perdita di cellule tumorali non infette dovuta all'infezione da parte delle cellule infette. Ogni cellula infetta rilascia virioni localmente e può infettare cellule vicine; maggiore è la densità di entrambe le popolazioni in un punto, più probabile è l'incontro e quindi l'infezione; il fattore $\frac{1}{K}$ assicura che il modello rispetti il fatto che a densità basse le infezioni sono rare, mentre a densità elevate la frequenza di contatti cresce ma resta limitata dalla saturazione dello spazio $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right]$.

$$\begin{aligned} {}^{14} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] &= \left[\frac{\text{cellule}/\text{mm}}{1/\text{h}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} + \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] = \\ &\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right]. \end{aligned}$$

$${}^{15} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right].$$

$${}^{16} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right].$$

$${}^{17} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right].$$

$${}^{18} \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} + \frac{1}{\text{mm} h} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm} h} \right].$$

- $\partial_t i(t, x)$: indica il tasso di variazione temporale della densità della popolazione cellulare tumorale **infetta** $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$.
- $D \partial_{xx}^2 i(t, x)$: termine che rappresenta fenomeni di diffusione delle cellule tumorali **infette** $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$.
- $\frac{\beta}{K} u(t, x) i(t, x)$: è il **termine di guadagno** per la popolazione di cellule **infette**. In breve tale termine modella la **conversione diretta di cellule tumorali non infette in cellule infette** a seguito di contatti con altre cellule già infette; è il "ponte" che trasferisce biomassa da u a i nel modello, mantenendo la coerenza (ogni perdita di u è un guadagno in i) $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$.
- $-q i(t, x)$: rappresenta la **perdita di cellule tumorali infette** dovuta alla **morte per lisi virale**. Infatti una cellula tumorale infetta, dopo un certo periodo di replicazione del virus al suo interno, scoppia (lisi) e muore; questo processo libera nuovi virioni nell'ambiente circostante (nel modello PDE non sono esplicitati ma il loro effetto è incorporato nei termini di infezione); il parametro q fissa la "velocità" media di questo ciclo di infezione-distruzione ¹⁹ $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$.
- $-\frac{\zeta}{K} i(t, x) z(t, x)$: descrive la **morte di cellule tumorali infette** causata dall'**azione citotossica delle cellule immunitarie**. Infatti le cellule immunitarie citotossiche (come i linfociti T CD8⁺ o cellule NK) riconoscono cellule tumorali infette e le eliminano tramite alcuni meccanismi chiave; tale processo è locale in quanto avviene solo quando z ed i si trovano nella stessa regione (il prodotto $i z$ misura l'intensità degli scontri; più cellule immuni ci sono in una zona ad alta densità di infette, più rapida sarà la riduzione di i) ²⁰ $\left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$.
- $\alpha i(t, x) (\phi^* - \phi(t, x))$: rappresenta la **produzione regolata di chemoattrattante** da parte delle cellule tumorali **infette**. Le cellule infette possono rilasciare chemochine o citochine che **attraggono cellule immunitarie** verso la zona di infezione; questo processo è **proporzionale** al numero di cellule infette presenti e si **autolimita** man mano che la concentrazione locale di chemoattrattante raggiunge il massimo sostenibile; il termine traduce quindi un meccanismo di **feedback negativo** naturale (una volta raggiunto un certo livello di ϕ , l'ulteriore secrezione si riduce, evitando accumuli eccessivi) $\left[\frac{\mu\text{g}}{\text{mm}^3 \text{h}} \right]$.

7.2.2 Modello ODE associato e analisi di stabilità/instabilità

Di seguito, viene presentato un sistema di equazioni differenziali ordinarie (ODE) che descrive l'evoluzione temporale di tre popolazioni cellulari rilevanti nella viroterapia oncolitica: cellule tumorali non infette (u), infette (i) e cellule del sistema immunitario (z) [1,2,3,10,12]. L'analisi si concentra sulla determinazione dei punti di equilibrio e sulla loro stabilità, nonché sull'individuazione di biforcazioni in grado di generare comportamenti dinamici complessi, in particolare cicli limite [1,2,3,4,12]. E' opportuno considerare una **configurazione spaziale omogenea** nell'analizzare gli equilibri del modello ODE corrispondente, unitamente alla loro stabilità [1,2,3,10]. Poichè *il chemoattrattante ha unicamente la funzione di guidare le cellule immunitarie*, esso può essere *trascurato nel contesto di un modello privo di componente spaziale* [1,2,3]. Si procede all'analisi del sistema risultante (caso di terapia vironcolitica)

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = p u \left(1 - \frac{u+i}{K}\right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z \\ \frac{di}{dt} = \frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z \\ \frac{dz}{dt} = \alpha i - q_z z + S_z \end{cases} \quad (7.4)$$

¹⁹In sintesi, $-q i$ è il **tasso di decadimento della popolazione di infetti** per cause intrinseche legate al ciclo vitale del virus.

²⁰In sintesi, $-\frac{\zeta}{K} i z$ è il tasso di eliminazione immuno-mediata delle cellule tumorali infette.

21 22 23

Equilibri

Cerchiamo gli equilibri, cioè i punti (u^*, i^*, z^*) tali che

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = 0 \\ \frac{di}{dt} = 0 \\ \frac{dz}{dt} = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 0 = p u^* \left(1 - \frac{u^* + i^*}{K}\right) - \frac{\beta}{K} u^* i^* - \frac{\zeta}{K} u^* z^* \\ 0 = \frac{\beta}{K} u^* i^* - q i^* - \frac{\zeta}{K} i^* z^* \\ 0 = \alpha i^* - q_z z^* + S_z \end{cases}$$

Partiamo dalla terza equazione che è la più semplice

$$0 = \alpha i^* - q_z z^* + S_z \Rightarrow q_z z^* = \alpha i^* + S_z \Rightarrow z^* = \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z}$$

24

Sostituiamo quest'ultima nella seconda equazione

$$\begin{aligned} 0 &= \frac{\beta}{K} u^* i^* - q i^* - \frac{\zeta}{K} i^* z^* \Rightarrow 0 = \frac{\beta}{K} u^* i^* - q i^* - \frac{\zeta}{K} i^* \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} \Rightarrow 0 = i^* \left(\frac{\beta}{K} u^* - q - \frac{\zeta}{K} \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} \right) \\ &\Rightarrow i^* = 0 \vee \frac{\beta}{K} u^* - q - \frac{\zeta}{K} \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} = 0 \Rightarrow i^* = 0 \vee \frac{\beta}{K} u^* = q + \frac{\zeta}{K} \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} \\ &\Rightarrow i^* = 0 \vee u^* = \frac{K}{\beta} \left(q + \frac{\zeta}{K} \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} \right) \Rightarrow i^* = 0 \vee u^* = \frac{K q}{\beta} + \frac{K \zeta}{\beta K} \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} \\ &\Rightarrow i^* = 0 \vee u^* = \frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta}{\beta} \frac{\alpha i^* + S_z}{q_z} \Rightarrow i^* = 0 \vee u^* = \frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta \alpha i^*}{\beta q_z} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} \end{aligned}$$

Finalmente, possiamo passare alla prima equazione

$$\begin{aligned} 0 &= p u^* \left(1 - \frac{u^* + i^*}{K}\right) - \frac{\beta}{K} u^* i^* - \frac{\zeta}{K} u^* z^* \Rightarrow 0 = p u^* \frac{K - (u^* + i^*)}{K} - \frac{\beta}{K} u^* i^* - \frac{\zeta}{K} u^* z^* \\ &\Rightarrow 0 = p u^* \frac{K - u^* - i^*}{K} - \frac{\beta}{K} u^* i^* - \frac{\zeta}{K} u^* z^* \Rightarrow 0 = p u^* (K - u^* - i^*) - \beta u^* i^* - \zeta u^* z^* \\ &\Rightarrow 0 = u^* [p(K - u^* - i^*) - \beta i^* - \zeta z^*] \Rightarrow u^* = 0 \vee p(K - u^* - i^*) - \beta i^* - \zeta z^* = 0 \\ &\Rightarrow u^* = 0 \vee p(K - u^* - i^*) = \beta i^* + \zeta z^* \Rightarrow u^* = 0 \vee K - u^* - i^* = \frac{\beta i^* + \zeta z^*}{p} \\ &\Rightarrow u^* = 0 \vee u^* = K - i^* - \frac{\beta i^* + \zeta z^*}{p} \end{aligned}$$

E' utile, arrivati a questo punto, effettuare un confronto

$$\frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta \alpha i^*}{\beta q_z} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} = K - i^* - \frac{\beta i^* + \zeta z^*}{p} \Rightarrow \frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta \alpha i^*}{\beta q_z} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} = K - i^* - \frac{\beta i^*}{p} - \frac{\zeta z^*}{p}$$

$$\begin{aligned} {}^{21} \left[\frac{cellule}{h} \right] &= \left[\frac{1}{h} cellule \frac{cellule + cellule}{cellule} - \frac{1}{h} \frac{cellule cellule}{cellule} - \frac{1}{h} \frac{cellule cellule}{cellule} \right] = \\ \left[\frac{cellule}{h} \frac{cellule}{cellule} - \frac{1}{h} cellule - \frac{1}{h} cellule \right] &= \left[\frac{cellule}{h} - \frac{cellule}{h} - \frac{cellule}{h} \right] = \left[\frac{cellule}{h} \right]. \\ {}^{22} \left[\frac{cellule}{h} \right] &= \left[\frac{1}{h} \frac{cellule cellule}{cellule} - \frac{1}{h} cellule - \frac{1}{h} \frac{cellule cellule}{cellule} \right] = \left[\frac{cellule}{h} - \frac{cellule}{h} - \frac{cellule}{h} \right] = \left[\frac{cellule}{h} \right]. \\ {}^{23} \left[\frac{cellule}{h} \right] &= \left[\frac{1}{h} cellule - \frac{1}{h} cellule + \frac{1}{h} cellule \right] = \left[\frac{cellule}{h} \right]. \\ {}^{24} [cellule] &= \left[\frac{cellule/h + cellule/h}{1/h} \right] = \left[\frac{cellule}{h} h \right] = [cellule]. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \Rightarrow \frac{Kq}{\beta} + \frac{\zeta \alpha i^*}{\beta q_z} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} = K - i^* - \frac{\beta i^*}{p} - \frac{\zeta \alpha i^* + S_z}{q_z} \Rightarrow \frac{Kq}{\beta} + \frac{\zeta \alpha i^*}{\beta q_z} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} = K - i^* - \frac{\beta i^*}{p} - \frac{\zeta \alpha i^*}{p q_z} - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \\
 & \Rightarrow \frac{\zeta \alpha}{\beta q_z} i^* + i^* + \frac{\beta i^*}{p} + \frac{\zeta \alpha}{p q_z} i^* = K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} - \frac{Kq}{\beta} - \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} \Rightarrow i^* \left(\frac{\zeta \alpha}{\beta q_z} + 1 + \frac{\beta}{p} + \frac{\zeta \alpha}{p q_z} \right) = K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} - \frac{Kq}{\beta} - \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} \\
 & \Rightarrow i^* \frac{p \zeta \alpha + p \beta q_z + \beta^2 q_z + \beta \zeta \alpha}{p \beta q_z} = \frac{p \beta q_z K - \beta \zeta S_z - K q p q_z - p \zeta S_z}{p \beta q_z} \\
 & \Rightarrow i^* (p \zeta \alpha + p \beta q_z + \beta^2 q_z + \beta \zeta \alpha) = p \beta q_z K - \beta \zeta S_z - K q p q_z - p \zeta S_z \\
 & \Rightarrow i^* = \frac{p \beta q_z K - \beta \zeta S_z - K q p q_z - p \zeta S_z}{p \zeta \alpha + p \beta q_z + \beta^2 q_z + \beta \zeta \alpha} = \frac{p \beta q_z K - q_z p K q - (\beta + p) \zeta S_z}{(p + \beta) \zeta \alpha + \beta q_z (p + \beta)}
 \end{aligned}$$

25.

Riscriviamo in modo equivalente quest'ultimo

$$\begin{aligned}
 \text{numeratore di } i^* &= p \beta q_z K - \beta \zeta S_z - K q p q_z - p \zeta S_z = p q_z K (\beta - q) - \zeta S_z (p + \beta) \\
 &= p q_z K (\beta - q) - S_z (\zeta p + \zeta \beta) = p q_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p \zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z,
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{denominatore di } i^* &= (p + \beta) \zeta \alpha + \beta q_z (p + \beta) = \beta \left[\frac{(p + \beta) \zeta \alpha}{\beta} + q_z (p + \beta) \right] \\
 &= \beta \left[\frac{p \zeta \alpha}{\beta} + \zeta \alpha + q_z (p + \beta) \right] = \beta \left[\alpha \left(\zeta + \frac{p \zeta}{\beta} \right) + q_z (p + \beta) \right],
 \end{aligned}$$

ovvero

$$i^* = \frac{p q_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p \zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z}{\beta \left[\alpha \left(\zeta + \frac{p \zeta}{\beta} \right) + q_z (p + \beta) \right]}$$

26.

(1) *Equilibrio nullo (assenza di tumore/tumore eradicato)*

$$i^* = 0, u^* = 0 \Rightarrow z^* = \frac{\alpha 0 + S_z}{q_z} = \frac{S_z}{q_z}$$

27 ovvero $(u^*, i^*, z^*) = \left(0, 0, \frac{S_z}{q_z} \right)$.

(2) *Solo tumore non infetto (senza infezione virale)*

$$i^* = 0 \Rightarrow \begin{cases} 0 = p u^* \left(1 - \frac{u^*}{K} \right) - \frac{\zeta}{K} u^* z^* \\ 0 = -q_z z^* + S_z \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} 0 = u^* \left[p \left(1 - \frac{u^*}{K} \right) - \frac{\zeta}{K} z^* \right] \\ q_z z^* = S_z \end{cases}$$

$$\begin{aligned}
 ^{25}[\text{cellule}] &= \left[\frac{\frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule} - \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule}}{\left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule}} - \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule} \right] = \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{1}{h} + \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{1}{h}} \right] = \\
 &\left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h^3} + \frac{1}{h^3}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}/h^3}{\frac{1}{h^3}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h^3} h^3 \right] = [\text{cellule}]. \\
 ^{26}[\text{cellule}] &= \left[\frac{\frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule} \left(\frac{1}{h} - \frac{1}{h} \right) - \frac{1}{h} \left(\frac{1/h}{1/h} + \frac{1}{h} \right) \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left[\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) + \frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \right]} \right] = \left[\frac{\frac{1}{h^2} \text{cellule} \frac{1}{h} - \frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left[\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) + \frac{1}{h} \frac{1}{h} \right]} \right] = \\
 &\left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} \frac{1}{h} + \frac{1}{h^2} \right)} \right] = \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h^2} + \frac{1}{h^2} \right)} \right] = \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h^2}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h^3} h^3 \right] = [\text{cellule}]. \\
 ^{27}[\text{cellule}] &= \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h} h \right] = [\text{cellule}].
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} p \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) - \frac{\zeta}{K} z^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} p \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) = \frac{\zeta}{K} z^* \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \\
 & \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} 1 - \frac{u^*}{K} = \frac{1}{p} \frac{\zeta}{K} z^* \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} \frac{u^*}{K} - 1 = -\frac{1}{p} \frac{\zeta}{K} z^* \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \\
 & \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} u^* = K \left(1 - \frac{1}{p} \frac{\zeta}{K} z^*\right) \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} u^* = K - \frac{\zeta z^*}{p} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \\
 & \Rightarrow \begin{cases} u^* = 0 \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases} \vee \begin{cases} u^* = K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \\ z^* = \frac{S_z}{q_z} \end{cases}
 \end{aligned}$$

ovvero $(u^*, i^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$. Da notare che tale equilibrio è biologicamente accettabile se e solo se $u^* > 0$, ovvero $K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} > 0 \Leftrightarrow p K q_z - \zeta S_z > 0 \Leftrightarrow p K q_z > \zeta S_z$.

(3) *Equilibrio con infezione attiva (interessante dal punto di vista biologico poiché riflette una situazione in cui coesistono cellule tumorali infette, non infette ed immunitarie)*

Abbiamo

$$\begin{cases} u^* = \frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta \alpha i^*}{\beta q_z} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} \\ i^* = \frac{p q_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p \zeta}{\beta} + \zeta\right) S_z}{\beta [\alpha \left(\zeta + \frac{p \zeta}{\beta}\right) + q_z (p + \beta)]} \\ z^* = \frac{\alpha i^*}{q_z} + \frac{S_z}{q_z} \end{cases}$$

²⁸ che possiamo scrivere più esplicitamente come

$$\begin{cases} u^* = \frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta \alpha}{\beta q_z} \left\{ \frac{p q_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p \zeta}{\beta} + \zeta\right) S_z}{\beta [\alpha \left(\zeta + \frac{p \zeta}{\beta}\right) + q_z (p + \beta)]} \right\} + \frac{\zeta S_z}{\beta q_z} \\ i^* = \frac{p q_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p \zeta}{\beta} + \zeta\right) S_z}{\beta [\alpha \left(\zeta + \frac{p \zeta}{\beta}\right) + q_z (p + \beta)]} \\ z^* = \frac{\alpha}{q_z} \left\{ \frac{p q_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p \zeta}{\beta} + \zeta\right) S_z}{\beta [\alpha \left(\zeta + \frac{p \zeta}{\beta}\right) + q_z (p + \beta)]} \right\} + \frac{S_z}{q_z} \end{cases}$$

²⁸Nella equazione di u^* : $[cellule] = \left[\frac{cellule^{\frac{1}{h}}}{1/h} + \frac{1/h}{1/h} \frac{1/h}{1/h} cellule + \frac{1/h}{1/h} \frac{cellule}{h} \right] = [cellule + cellule + \frac{cellule}{h} h] = [cellule + cellule + cellule] = [cellule]$.

^{29 30} ossia

$$(u^*, i^*, z^*) = \left(\frac{Kq}{\beta} + \frac{\zeta}{\beta} z^*, \frac{pq_z K(\beta - q) - \beta \left(\frac{p\zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z}{\beta \left[\alpha \left(\zeta + \frac{p\zeta}{\beta} \right) + q_z(p + \beta) \right]}, \frac{\alpha i^*}{q_z} + \frac{S_z}{q_z} \right) \quad (7.5)$$

^{31 32}

(4) Equilibrio non biologico (con valori negativi)

$$u^* = 0 \Rightarrow \frac{Kq}{\beta} + \frac{\zeta}{\beta} z^* = 0 \Rightarrow Kq + \zeta z^* = 0 \Rightarrow \zeta z^* = -Kq \Rightarrow z^* = -\frac{Kq}{\zeta}$$

³³

Inoltre

$$\begin{aligned} 0 &= \alpha i^* - q_z z^* + S_z \Rightarrow 0 = \alpha i^* - q_z \left(-\frac{Kq}{\zeta} \right) + S_z \Rightarrow 0 = \alpha i^* + \frac{q q_z K}{\zeta} + S_z \Rightarrow \alpha i^* = -\frac{q q_z K}{\zeta} - S_z \\ &\Rightarrow i^* = -\frac{q q_z K}{\zeta \alpha} - \frac{S_z}{\alpha} \end{aligned}$$

³⁴

In definitiva $(u^*, i^*, z^*) = \left(0, -\frac{q q_z K}{\alpha \zeta} - \frac{S_z}{\alpha}, -\frac{q K}{\zeta} \right)$, con $\alpha, \zeta \neq 0$. Questo equilibrio ha componenti negative e non ha significato biologico, quindi viene ignorato.

²⁹Nella prima equazione: [cellule] =

$$\begin{aligned} \left[\frac{\text{cellule}}{h} + \frac{1}{h} \frac{1}{h} \left[\frac{\frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule} \left(\frac{1}{h} - \frac{1}{h} \right) - \frac{1}{h} \left(\frac{1/h}{1/h} + 1/h \right) \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left[\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) + \frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \right]} \right] + \frac{\frac{1}{h} \text{cellule}}{h} \right] &= \\ \left[\text{cellule} + \left[\frac{\frac{1}{h^2} \text{cellule} \frac{1}{h} - \frac{1}{h} (1/h + 1/h) \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left[\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) + \frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \right]} \right] + \frac{\text{cellule}}{h} h \right] &= \left[\text{cellule} + \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right)} \right] + \text{cellule} \right] = \\ \left[\text{cellule} + \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h^2} + \frac{1}{h^2} \right)} \right] + \text{cellule} \right] &= \left[\text{cellule} + \frac{\frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h} \frac{1}{h^2}} + \text{cellule} \right] = \left[\text{cellule} + \frac{\frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h^3}} + \text{cellule} \right] = \\ \left[\text{cellule} + \frac{\text{cellule}}{h^3} h^3 + \text{cellule} \right] &= [\text{cellule} + \text{cellule} + \text{cellule}] = [\text{cellule}]. \end{aligned}$$

³⁰Nella terza equazione: [cellule] = $\left[\frac{1/h}{1/h} \left[\frac{\frac{1}{h} \frac{1}{h} \text{cellule} \left(\frac{1}{h} - \frac{1}{h} \right) - \frac{1}{h} \left(\frac{1/h}{1/h} + \frac{1}{h} \right) \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left[\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) + \frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \right]} \right] + \frac{\text{cellule}/h}{1/h} \right] =$

$$\begin{aligned} \left[\frac{\frac{1}{h^2} \text{cellule}}{h} - \frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right) \frac{\text{cellule}}{h} \right] + \frac{\text{cellule}}{h} h &= \left[\frac{\frac{1}{h^3} \text{cellule} - \frac{1}{h} \frac{1}{h} \frac{\text{cellule}}{h}}{\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right)} + \text{cellule} \right] = \\ \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3} - \frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h} \left(\frac{1}{h^2} + \frac{1}{h^2} \right)} + \text{cellule} \right] &= \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h} \frac{1}{h^2}} + \text{cellule} \right] = \left[\frac{\frac{\text{cellule}}{h^3}}{\frac{1}{h^3}} + \text{cellule} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{h^3} h^3 + \text{cellule} \right] = \\ [\text{cellule} + \text{cellule}] &= [\text{cellule}]. \end{aligned}$$

³¹Nella componente di u^* : [cellule] = $\left[\frac{\text{cellule}}{h} + \frac{1/h}{1/h} \text{cellule} \right] = [\text{cellule} + \text{cellule}] = [\text{cellule}]$.

³²Quando $\alpha = S_z = 0$, si recuperano gli equilibri in assenza di risposta immunitaria. All'aumentare di α ed S_z , u^* aumenta e i^* diminuisce. Analogamente, quando $\zeta = 0$, gli equilibri sono analoghi alla situazione senza risposta immunitaria.

³³[cellule] = $\left[\frac{\text{cellule}}{h} \right] = [\text{cellule}]$.

³⁴[cellule] = $\left[\frac{1/h 1/h \text{cellule}}{1/h 1/h} - \frac{\text{cellule}/h}{1/h} \right] = \left[\text{cellule} - \frac{\text{cellule}}{h} h \right] = [\text{cellule} - \text{cellule}] = [\text{cellule}]$.

Stabilità lineare e matrice Jacobiana

Procediamo con i calcoli dettagliati della **stabilità lineare** e della **matrice Jacobiana** per il sistema ODE. Questo tipo di analisi si chiama linearizzazione del sistema attorno ai punti di equilibrio. Come primo passo, riconsideriamo il sistema (7.4) dove u, i, z sono le variabili e $p, q, \alpha, \beta, \zeta, q_z, S_z, K > 0$ sono i parametri. Per ogni equilibrio si analizza la **matrice Jacobiana**, i cui autovalori determinano la stabilità. Definiamo $\mathbf{X} = [u, i, z]^T$ e la dinamica $d\mathbf{X}/dt = \mathbf{F}(\mathbf{X})$. Costruiamo la matrice Jacobiana $J(\mathbf{X})$, calcolando le derivate parziali dei termini del sistema ODE.

Poniamo $f_1(u, i, z) = du/dt$ e calcoliamo le derivate parziali

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_1}{\partial u}(u, i, z) &= \frac{\partial}{\partial u} \left[p u \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z \right] = p \frac{\partial}{\partial u} \left[u \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) \right] - \frac{\beta}{K} i \frac{\partial u}{\partial u} - \frac{\zeta}{K} z \frac{\partial u}{\partial u} \\ &= p \left[\frac{\partial u}{\partial u} \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) + u \frac{\partial}{\partial u} \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) \right] - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z \\ &= p \left[\left(1 - \frac{u+i}{K} \right) + u \left(-\frac{1}{K} \right) \right] - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z \\ &= p \left[\left(1 - \frac{u+i}{K} \right) - \frac{u}{K} \right] - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z = p \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) - \frac{p u}{K} - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z \\ &= p - \frac{p u}{K} - \frac{p i}{K} - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z = p - \frac{2 p u}{K} - \frac{p i}{K} - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z, \\ \frac{\partial f_1}{\partial i}(u, i, z) &= \frac{\partial}{\partial i} \left[p u \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z \right] = p u \frac{\partial}{\partial i} \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) - \frac{\beta}{K} u \frac{\partial i}{\partial i} \\ &= p u \left(-\frac{1}{K} \right) - \frac{\beta}{K} u = -p \frac{u}{K} - \frac{\beta}{K} u, \\ \frac{\partial f_1}{\partial z}(u, i, z) &= \frac{\partial}{\partial z} \left[p u \left(1 - \frac{u+i}{K} \right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z \right] = -\frac{\zeta}{K} u \frac{\partial z}{\partial z} = -\frac{\zeta}{K} u.\end{aligned}$$

Poniamo $f_2(u, i, z) = di/dt$ e calcoliamo le derivate parziali

$$\frac{\partial f_2}{\partial u}(u, i, z) = \frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z \right) = \frac{\beta}{K} i \frac{\partial u}{\partial u} = \frac{\beta}{K} i,$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial i}(u, i, z) = \frac{\partial}{\partial i} \left(\frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z \right) = \frac{\beta}{K} u \frac{\partial i}{\partial i} - q \frac{\partial i}{\partial i} - \frac{\zeta}{K} z \frac{\partial i}{\partial i} = \frac{\beta}{K} u - q - \frac{\zeta}{K} z,$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial z}(u, i, z) = \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z \right) = -\frac{\zeta}{K} i \frac{\partial z}{\partial z} = -\frac{\zeta}{K} i.$$

Poniamo $f_3(u, i, z) = dz/dt$ e calcoliamo le derivate parziali

$$\frac{\partial f_3}{\partial u}(u, i, z) = \frac{\partial}{\partial u} (\alpha i - q_z z + S_z) = 0,$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial i}(u, i, z) = \frac{\partial}{\partial i} (\alpha i - q_z z + S_z) = \alpha \frac{\partial i}{\partial i} = \alpha,$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial z}(u, i, z) = \frac{\partial}{\partial z} (\alpha i - q_z z + S_z) = -q_z \frac{\partial z}{\partial z} = -q_z.$$

Scriviamo la matrice Jacobiana

$$J(u, i, z) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial u} & \frac{\partial f_1}{\partial i} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial u} & \frac{\partial f_2}{\partial i} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial u} & \frac{\partial f_3}{\partial i} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} p - \frac{2 p u}{K} - \frac{p i}{K} - \frac{\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z & -p \frac{u}{K} - \frac{\beta}{K} u & -\frac{\zeta}{K} u \\ \frac{\beta}{K} i & \frac{\beta}{K} u - q - \frac{\zeta}{K} z & -\frac{\zeta}{K} i \\ 0 & \alpha & -q_z \end{bmatrix}$$

Caso 1: assenza di tumore $(u^*, i^*, z^*) = \left(0, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$

Abbiamo che

$$\frac{\partial f_1}{\partial u}(u^*, i^*, z^*) = p - \frac{2p u^*}{K} - \frac{p i^*}{K} - \frac{\beta}{K} i^* - \frac{\zeta}{K} z^* = p - \frac{\zeta S_z}{K q_z}, \quad \frac{\partial f_1}{\partial i}(u^*, i^*, z^*) = -p \frac{u^*}{K} - \frac{\beta}{K} u^* = 0,$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial z}(u^*, i^*, z^*) = -\frac{\zeta}{K} u^* = 0, \quad \frac{\partial f_2}{\partial u}(u^*, i^*, z^*) = \frac{\beta}{K} i^* = 0, \quad \frac{\partial f_2}{\partial i}(u^*, i^*, z^*) = \frac{\beta}{K} u^* - q - \frac{\zeta}{K} z^* = -q - \frac{\zeta S_z}{K q_z},$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial z}(u^*, i^*, z^*) = -\frac{\zeta}{K} i^* = 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial u}(u^*, i^*, z^*) = 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial i}(u^*, i^*, z^*) = \alpha, \quad \frac{\partial f_3}{\partial z}(u^*, i^*, z^*) = -q_z,$$

$$J(u^*, i^*, z^*) = \begin{bmatrix} p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} & 0 & 0 \\ 0 & -q - \frac{\zeta S_z}{K q_z} & 0 \\ 0 & \alpha & -q_z \end{bmatrix}$$

Gli autovalori si calcolano come

$$\det[J(u^*, i^*, z^*) - \lambda I] = 0 \Rightarrow \det \begin{bmatrix} p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -q - \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda & 0 \\ 0 & \alpha & -q_z - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

$$\Rightarrow \left(p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda\right) \det \begin{bmatrix} -q - \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda & 0 \\ \alpha & -q_z - \lambda \end{bmatrix} = 0 \Rightarrow \left(p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda\right) \left(-q - \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda\right) (-q_z - \lambda) = 0$$

$$\Rightarrow \lambda = \lambda_1 = p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} \vee \lambda = \lambda_2 = -q - \frac{\zeta S_z}{K q_z} < 0 \vee \lambda = \lambda_3 = -q_z < 0$$

35

Un equilibrio è **localmente asintoticamente stabile** se tutti gli autovalori hanno parte reale negativa:

$$\lambda_1 < 0 \Leftrightarrow p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} < 0 \Leftrightarrow p < \frac{\zeta S_z}{K q_z} \Leftrightarrow K p q_z < S_z \zeta$$

Se questa condizione è soddisfatta, l'equilibrio **tumore assente** è stabile. La condizione di cui sopra è corrispondente alla situazione in cui la densità delle cellule non infette del secondo equilibrio è negativa ($K p q_z - S_z \zeta < 0 \Leftrightarrow K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} < 0$). Ciò significa che il sistema immunitario da solo potrebbe essere in grado di eradicare il tumore senza bisogno di alcun virus oncolitico.

Caso 2: Solo tumore non infetto $(u^*, i^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$

Avremo

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial u}(u^*, i^*, z^*) &= p - \frac{2p u^*}{K} - \frac{p i^*}{K} - \frac{\beta}{K} i^* - \frac{\zeta}{K} z^* = p - \frac{2p}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}\right) - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \\ &= p - \frac{2p}{K} K - \frac{2p \zeta S_z}{K p q_z} - \frac{\zeta S_z}{K q_z} \\ &= p - 2p + \frac{2\zeta S_z}{K q_z} - \frac{\zeta S_z}{K q_z} = -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z}, \end{aligned}$$

³⁵Per λ_2 : $\left[\frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{\frac{1}{h} \frac{cellule}{h}}{\frac{cellule}{h}}\right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h}\right] = \left[\frac{1}{h}\right].$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_1}{\partial i}(u^*, i^*, z^*) &= -\frac{p u^*}{K} - \frac{\beta}{K} u^* = -\frac{p}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - \frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) \\ &= -\frac{p}{K} K + \frac{p}{K} \frac{\zeta S_z}{p q_z} - \frac{\beta}{K} K + \frac{\beta}{K} \frac{\zeta S_z}{p q_z} \\ &= -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \beta + \frac{\beta \zeta S_z}{K p q_z} = -(p + \beta) + \frac{\zeta S_z (p + \beta)}{K p q_z},\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial z}(u^*, i^*, z^*) = -\frac{\zeta}{K} u^* = -\frac{\zeta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right),$$

ed ancora

$$\frac{\partial f_2}{\partial u}(u^*, i^*, z^*) = \frac{\beta}{K} i^* = 0, \quad \frac{\partial f_2}{\partial i}(u^*, i^*, z^*) = \frac{\beta}{K} u^* - q - \frac{\zeta}{K} z^* = \frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z},$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial z}(u^*, i^*, z^*) = -\frac{\zeta}{K} i^* = 0,$$

e come prima

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_3}{\partial u}(u^*, i^*, z^*) &= 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial i}(u^*, i^*, z^*) = \alpha, \quad \frac{\partial f_3}{\partial z}(u^*, i^*, z^*) = -q_z, \\ J(u^*, i^*, z^*) &= \begin{bmatrix} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} & -(p + \beta) + \frac{\zeta S_z (p + \beta)}{K p q_z} & -\frac{\zeta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) \\ 0 & \frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} & 0 \\ 0 & \alpha & -q_z \end{bmatrix}\end{aligned}$$

Gli autovalori si calcolano come

$$\begin{aligned}det[J(u^*, i^*, z^*) - \lambda I] &= 0 \Rightarrow det \begin{bmatrix} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda & -(p + \beta) + \frac{\zeta S_z (p + \beta)}{K p q_z} & -\frac{\zeta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) \\ 0 & \frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda & 0 \\ 0 & \alpha & -q_z - \lambda \end{bmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow \left[\frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda \right] det \begin{bmatrix} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda & -\frac{\zeta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) \\ 0 & -q_z - \lambda \end{bmatrix} = 0 \\ &\Rightarrow \left[\frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} - \lambda \right] (-p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} - \lambda) (-q_z - \lambda) = 0 \\ &\Rightarrow \lambda = \lambda_1 = -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} \vee \lambda = \lambda_2 = \frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} \text{ } \textcolor{blue}{36} \text{ } \textcolor{blue}{37} \vee \lambda = \lambda_3 = -q_z < 0\end{aligned}$$

Valgono le seguenti considerazioni:

- λ_1 sarà negativo se e solo se il primo equilibrio non lo è (mutua esclusione tra stabilità del primo e secondo equilibrio) [38](#);

³⁶ $\lambda_2 = \frac{\beta}{K} K - \frac{\beta \zeta S_z}{K p q_z} - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z} = \beta - q - \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z}.$

³⁷ $\left[\frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} - \frac{\text{cellule} \left(\frac{1}{h} \frac{1}{h} + \frac{1}{h} \frac{1}{h} \right)}{\text{cellule} \frac{1}{h} \frac{1}{h}} \right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} - \frac{\text{cellule} \left(\frac{1}{h^2} + \frac{1}{h^2} \right)}{\text{cellule} \frac{1}{h^2}} \right] = \left[\frac{1}{h} - \frac{\text{cellule} 1/h}{\text{cellule} 1/h^2} \right] =$

$\left[\frac{1}{h} - \frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} \right].$

³⁸ $\lambda_1 < 0 \Leftrightarrow -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} < 0 \Leftrightarrow -p K q_z + \zeta S_z < 0 \Leftrightarrow p K q_z > \zeta S_z.$

- per λ_2 la stabilità è condizionata da β ;
- l'equilibrio in questione è stabile nel caso in cui il primo equilibrio non sia stabile e non valga $i^* > 0$ (in questo caso, la viroterapia oncolitica non è efficace e l'esito della terapia dipende interamente dalla risposta immunitaria);
- osserviamo che la densità delle cellule non infette $K - \frac{\zeta S_z}{pq_z}$ aumenta con i parametri ζ , S_z e diminuisce con p , q_z (sebbene non sia possibile eradicare completamente il tumore, è comunque possibile mantenerlo a dimensioni accettabili se la risposta immunitaria è sufficientemente forte) [1,4,10,12].

Caso 3: infezione attiva data dalla (7.5)

La condizione di esistenza biologica si traduce come

$$\begin{aligned} i^* > 0 &\Rightarrow \frac{pq_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p\zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z}{\beta \left[\alpha \left(\zeta + \frac{p\zeta}{\beta} \right) + q_z (p + \beta) \right]} > 0 \Rightarrow pq_z K (\beta - q) - \beta \left(\frac{p\zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z > 0 \\ &\Rightarrow pq_z K (\beta - q) > \beta \left(\frac{p\zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z \Rightarrow \beta - q > \frac{\beta \left(\frac{p\zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z}{K p q_z} \Rightarrow \beta > q + \frac{\beta \left(\frac{p\zeta}{\beta} + \zeta \right) S_z}{K p q_z} \\ &\Rightarrow \beta > q + \frac{S_z p \zeta + S_z \beta \zeta}{K p q_z} \Rightarrow \beta > q + \frac{S_z p \zeta}{K p q_z} + \frac{S_z \beta \zeta}{K p q_z} \Rightarrow \beta > q + \frac{S_z \zeta}{K q_z} + \frac{S_z \beta \zeta}{K p q_z} \\ &\Rightarrow \beta - \frac{S_z \beta \zeta}{K p q_z} > q + \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow \beta \left(1 - \frac{S_z \zeta}{K p q_z} \right) > q + \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow \beta > \frac{q + \frac{S_z \zeta}{K q_z}}{1 - \frac{S_z \zeta}{K p q_z}} \end{aligned}$$

³⁹

Le espressioni sono complesse e, conseguentemente, non è possibile analizzare la stabilità direttamente dagli autovalori, ma bisogna usare uno studio simbolico o numerico:

- si può studiare la traccia, il determinante, il discriminante del polinomio caratteristico;
- cercare biforcazioni (ad esempio di Hopf) in funzione di β , α , ζ [1,4,12].

Tra gli equilibri individuati, quello non banale (terzo equilibrio) riveste particolare interesse biologico in quanto rappresenta la coesistenza delle tre popolazioni [1,2,3,4,10]. La sua stabilità può essere compromessa dall'insorgenza di una biforcazione di Hopf, attraverso la quale l'equilibrio stazionario cede il posto ad oscillazioni periodiche stabili [1,3,10]. L'analisi numerica mostra che:

- un incremento di α (parametro che regola il reclutamento immunitario) aumenta u^* e riduce i^* ;
- un aumento di ζ (efficacia citotossica del sistema immunitario) amplifica l'ampiezza delle oscillazioni;
- un incremento di β (tasso di infezione virale) tende a smorzare le oscillazioni [1,2,3,4,10,12].

Valori elevati di α e ζ possono ridurre l'efficacia della viroterapia, ostacolando la propagazione virale [1,12]. Inoltre, oscillazioni di ampiezza ridotta possono, in contesti reali, essere introdotti da eventi stocastici, conducendo all'eradicazione del tumore anche quando il modello deterministico prevede un ritorno ciclico [1,2,10,12]. Dal punto di vista teorico:

- il modello ODE consente di prevedere scenari qualitativi della terapia ed identificare soglie parametriche oltre le quali la dinamica tumorale muta radicalmente;
- l'interazione virus - sistema immunitario - tumore possiede una struttura intrinsecamente non lineare, in grado di generare stati oscillatori, eradicazione o stabilizzazione a seconda del regime parametrico;
- la biforcazione di Hopf si verifica quando una coppia di autovalori complessi coniugati attraversa l'asse immaginario e la loro parte reale cambia segno al variare di un parametro di controllo (ad esempio α) [1,2,3,4,10,12].

³⁹
$$\left[\frac{\frac{1}{h} + \frac{\text{cellule}/h}{\text{cellule } 1/h}}{\frac{\text{cellule}/h}{\text{cellule } 1/h} \frac{1}{h}} \right] = \left[\frac{1}{h} + \frac{1}{h} \right] = \left[\frac{1}{h} \right].$$

In sintesi, per il terzo equilibrio:

- la sua esistenza biologica richiede un'infezione sufficientemente efficiente (β elevato);
- parametri immunitari eccessivamente alti possono impedire la presa dell'infezione virale;
- la dinamica può presentare oscillazioni (Hopf bifurcation) anche in presenza di un equilibrio nominalmente stabile, con formazione di cicli limite stabili;
- oscillazioni prossime allo zero possono essere introdotte da fluttuazioni stocastiche, portando in pratica all'eradicazione tumorale [1,2,3,4,10,12].

Tipologie di stabilità/instabilità

$$*\text{Caso 1: assenza di tumore } (u^*, i^*, z^*) = \left(0, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$$

Di seguito un rapido riepilogo di quanto abbiamo detto precedentemente riguardo il primo equilibrio.

- Se $S_z < \frac{p K q_z}{\zeta} \Rightarrow p > \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{S_z \zeta}{K q_z} > 0$ (ovvero $K p q_z > S_z \zeta \Rightarrow \lambda_1 > 0$ e $\lambda_2, \lambda_3 < 0$ (**equilibrio instabile - sella**). Dal punto di vista biologico, basta una piccola popolazione tumorale iniziale per far crescere il tumore, anche se le altre componenti (virus, cellule immunitarie) tornano ai loro valori di equilibrio.
- Se $S_z > \frac{p K q_z}{\zeta} \Rightarrow p < \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{S_z \zeta}{K q_z} < 0$ (ovvero $K p q_z < S_z \zeta \Rightarrow \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$ (**nodo stabile - asintoticamente stabile**). Biologicamente, lo stato "assenza di tumore" è robusto; piccole colonie tumorali vengono eliminate e il sistema immunitario ritorna al livello basale $\frac{S_z}{q_z}$.
- Se $S_z = \frac{p K q_z}{\zeta} \Rightarrow p = \frac{S_z \zeta}{K q_z} \Rightarrow p - \frac{S_z \zeta}{K q_z} = 0$ (ovvero $K p q_z = S_z \zeta \Rightarrow \lambda_1 = 0$ e $\lambda_2, \lambda_3 < 0$ (**biforcazione transcritica**). Dal punto di vista biologico significa che la capacità immunitaria compensa esattamente la proliferazione tumorale; il sistema si trova in equilibrio precario, pronto a passare alla crescita tumorale o all'eradicazione a seconda di piccole variazioni parametriche o perturbazioni.

$$*\text{Caso 2: solo tumore non infetto } (u^*, i^*, z^*) = \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$$

A seguire un celere riepilogo di quanto abbiamo detto precedentemente riguardo il secondo equilibrio.

- Se
$$\begin{cases} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} < 0 \\ \beta - q - \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z} < 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p > \frac{\zeta S_z}{K q_z} \\ \beta - q < \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} K p q_z > \zeta S_z \\ K p q_z (\beta - q) < S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$$
allora $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$ (**nodo stabile - asintoticamente stabile**). Il tumore non infetto torna al suo livello u^* e un'eventuale piccola infezione non riesce a prendere piede (il virus non invade).
- Se
$$\begin{cases} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} > 0 \\ \beta - q - \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z} < 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p < \frac{\zeta S_z}{K q_z} \\ \beta - q < \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} K p q_z < \zeta S_z \\ K p q_z (\beta - q) < S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$$
allora $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2, \lambda_3 < 0$ (**instabilità di tipo sella**). Questo vuol dire che, anche se il virus non invade, il livello di tumore non infetto non è autoregolato in u^* : piccole variazioni di u si amplificano.
- Se
$$\begin{cases} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} < 0 \\ \beta - q - \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z} > 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} K p q_z > \zeta S_z \\ K p q_z (\beta - q) > S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$$
allora $\lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0$ e $\lambda_3 < 0$ (**instabilità di tipo sella**). Il solo "tumore non infetto" è vulnerabile all'**invasione virale**; tipicamente la dinamica migra verso un equilibrio di **coesistenza** (terzo equilibrio).

- Se

$$\begin{cases} -p + \frac{\zeta S_z}{K q_z} > 0 \\ \beta - q - \frac{S_z (\beta \zeta + p \zeta)}{K p q_z} > 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} K p q_z < \zeta S_z \\ K p q_z (\beta - q) > S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$$

allora $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ e $\lambda_3 < 0$ (**instabilità di tipo sella**). L'equilibrio è fortemente instabile: né il livello tumorale u né lo stato "assenza di infezione" sono sostenibili localmente.

*Caso 3: infezione attiva

Data la complessità dei calcoli, riportiamo la seguente sintesi tabellare:

Segno/parte reale λ	Classificazione locale	Esito qualitativo
(-, -, -)	Nodo o fuoco stabile	Attrattivo (coesistenza stabile)
(-, -, +)	Sella	Coesistenza fragile; fuga lungo una direzione
(-, +, +)	Sella	Instabilità forte
(+, +, +)	Nodo instabile	Coesistenza non sostenibile
($Re < 0$, $Re < 0$, -)	Fuoco stabile	Ritorno oscillatorio smorzato
($Re > 0$, $Re > 0$, +)	Fuoco instabile -> Hopf	Nascita possibile di ciclo limite

Tabella 7.1. Classificazione terzo equilibrio (infezione attiva).

Caso	Condizione/i	Tipo equilibrio	Stabilità	Tipo
1	$K p q_z > S_z \zeta$	Assenza tumore	Instabile	Sella
1	$K p q_z < S_z \zeta$	Assenza tumore	As. stabile	Nodo stabile
2	$\begin{cases} K p q_z > S_z \zeta \\ K p q_z (\beta - q) < S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$	Solo tumore non infetto	As. stabile	Nodo stabile
2	$\begin{cases} K p q_z < S_z \zeta \\ K p q_z (\beta - q) < S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$	Solo tumore non infetto	Instabile	Sella
2	$\begin{cases} K p q_z > S_z \zeta \\ K p q_z (\beta - q) > S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$	Solo tumore non infetto	Instabile	Sella
2	$\begin{cases} K p q_z < S_z \zeta \\ K p q_z (\beta - q) > S_z (\beta \zeta + p \zeta) \end{cases}$	Solo tumore non infetto	Instabile	Sella

Tabella 7.2. Classificazione dei primi 2 equilibri del sistema. As.: Asintoticamente

7.2.3 Estensione: analisi teorica di onde viaggianti nel modello con infezione

In questa sezione si propone un'estensione teorica del modello considerato, focalizzandosi sull'emergenza di soluzioni di tipo onda viaggiante (*travelling waves*) nel contesto del sistema dinamico in presenza di infezione virale. L'idea è esplorare, tramite un modello a derivate parziali (PDE), la possibilità che l'interazione tra cellule tumorali (infette e non) e sistema immunitario dia origine a strutture spaziali coerenti che si propagano nel tempo. Questo tipo di analisi è di particolare interesse in oncologia matematica, dove fenomeni di invasione tumorale o regressione immuno-mediata sono osservati in termini di fronti mobili.

Formulazione del modello con diffusione spaziale

Estendiamo il sistema ODE a un sistema di equazioni alle derivate parziali (PDE) introducendo la variabile spaziale $x \in \mathbb{R}$ e assumendo che sia la popolazione tumorale non infetta $u(t, x)$, la popolazione tumorale infetta

$i(x, t)$ e quella immunitaria $z(t, x)$ siano soggette a diffusione di tipo browniano:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + p u \left(1 - \frac{u+i}{K}\right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z \\ \frac{\partial i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 i}{\partial x^2} + \frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z \\ \frac{\partial z}{\partial t} = D_z \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} + \alpha i - q_z z + S_z \end{cases} \quad (7.6)$$

dove D_u , D_i e D_z sono i coefficienti di diffusione rispettivamente per le cellule tumorali non infette, per le cellule tumorali infette e per le cellule immunitarie. La popolazione z non dipende direttamente da u e da i nel suo termine di reazione, ma esercita comunque un'influenza sulle dinamiche di u e di i tramite l'interazione di soppressione.

Soluzioni di tipo onda viaggiante

Cerchiamo soluzioni di tipo onda viaggiante nella forma:

$$u(t, x) = U(\xi), \quad i(t, x) = I(\xi), \quad z(t, x) = Z(\xi), \quad \xi = x - c t \quad (7.7)$$

dove c è la velocità dell'onda, e U , I , Z sono profili spaziali stazionari nell'intorno mobile. Sostituendo nella PDE e usando la regola della catena ⁴⁰ otteniamo il sistema ODE in ξ :

$$\begin{cases} -c U' = D_u U'' + p U \left(1 - \frac{U+I}{K}\right) - \frac{\beta}{K} U I - \frac{\zeta}{K} U Z \\ -c I' = D_i I'' + \frac{\beta}{K} U I - q I - \frac{\zeta}{K} I Z \\ -c Z' = D_z Z'' + \alpha I - q_z Z + S_z \end{cases} \quad (7.8)$$

⁴¹ ⁴².

Questo sistema può essere risolto numericamente con metodi agli elementi finiti o metodi spettrali, oppure discretizzato come sistema ODE su una griglia spaziale per simulazioni forward-in-time.

$$\begin{aligned} {}^{40} \text{(i)} \quad & \frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial \xi}{\partial t} \frac{\partial U}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - c t)}{\partial t}}_{-c} \underbrace{\frac{\partial U}{\partial \xi}}_{:=U'} = -c U', \quad \frac{\partial u}{\partial x} = \frac{\partial \xi}{\partial x} \frac{\partial U}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - c t)}{\partial x}}_1 \underbrace{\frac{\partial U}{\partial \xi}}_{:=U'} = U' \Rightarrow \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = U'' \\ \text{(ii)} \quad & \frac{\partial i}{\partial t} = \frac{\partial \xi}{\partial t} \frac{\partial I}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - c t)}{\partial t}}_{-c} \underbrace{\frac{\partial I}{\partial \xi}}_{:=I'} = -c I', \quad \frac{\partial i}{\partial x} = \frac{\partial \xi}{\partial x} \frac{\partial I}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - c t)}{\partial x}}_1 \underbrace{\frac{\partial I}{\partial \xi}}_{:=I'} = I' \Rightarrow \frac{\partial^2 i}{\partial x^2} = I'' \\ \text{(iii)} \quad & \frac{\partial z}{\partial t} = \frac{\partial \xi}{\partial t} \frac{\partial Z}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - c t)}{\partial t}}_{-c} \underbrace{\frac{\partial Z}{\partial \xi}}_{:=Z'} = -c Z', \quad \frac{\partial z}{\partial x} = \frac{\partial \xi}{\partial x} \frac{\partial Z}{\partial \xi} = \underbrace{\frac{\partial(x - c t)}{\partial x}}_1 \underbrace{\frac{\partial Z}{\partial \xi}}_{:=Z'} = Z' \Rightarrow \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} = Z''. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} {}^{41} \text{Nella prima equazione: } & \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{\text{mm}}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{mm}} \right] = \\ & \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{mm}^2} + \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \left(\frac{\text{cellule}/\text{mm} + \text{cellule}/\text{mm}}{\text{cellule}/\text{mm}} \right) - \frac{1/\text{h}}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1/\text{h}}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] \\ & = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} + \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \\ & \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right]. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} {}^{42} \text{Nella seconda equazione: } & \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{\text{mm}}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{mm}} \right] = \\ & \left[\frac{\text{mm}^2}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{1}{\text{mm}^2} + \frac{1/\text{h}}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1}{\text{h}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} - \frac{1/\text{h}}{\text{cellule}/\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \frac{\text{cellule}}{\text{mm}} \right] \\ & = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} + \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} - \frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right] = \left[\frac{\text{cellule}}{\text{mm h}} \right]. \end{aligned}$$

Capitolo 8

Analisi qualitativa nel caso di infezione

8.1 Analisi di stabilità/instabilità nel caso di interazione del sistema immunitario con infezione virale oncolitica

Il modello ODE considerato è il sistema (7.4) (riportato nel paragrafo 7.2.2 al Capitolo 7) con $u, i, z \geq 0$ e parametri $p, q, q_z, \alpha, \beta, \zeta > 0, K > 0, S_z \geq 0$.

Gli equilibri biologicamente rilevanti sono:

- **E1 (assenza di tumore)**, ossia $\left(0, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$;
- **E2 (solo tumore non infetto)**, ossia $\left(K - \frac{\zeta S_z}{pq_z}, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$, che esiste se $\lambda := p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} > 0$;
- **E3 (infezione attiva)**, ossia con le espressioni $i^* = \frac{K p q_z (\beta - q) - \zeta S_z (\beta + p)}{(\beta + p)(\alpha \zeta + \beta q_z)}, z^* = \frac{\alpha}{q_z} i^* + \frac{S_z}{q_z}$, $u^* = \frac{K q}{\beta} + \frac{\zeta}{\beta} z^*$, richiedendo $i^*, u^*, z^* > 0$.

La Jacobiana locale $J = \partial(f_1, f_2, f_3)/\partial(u, i, z)$ (senza diffusione) è

$$\begin{aligned} f_1 &= p u \left(1 - \frac{u+i}{K}\right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z, \quad f_2 = \frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z, \quad f_3 = \alpha i - q_z z + S_z; \\ \frac{\partial f_1}{\partial u} &= p - \frac{2 p u}{K} - \frac{p+\beta}{K} i - \frac{\zeta}{K} z, \quad \frac{\partial f_1}{\partial i} = -\frac{p+\beta}{K} u, \quad \frac{\partial f_1}{\partial z} = -\frac{\zeta}{K} u, \\ \frac{\partial f_2}{\partial u} &= \frac{\beta}{K} i, \quad \frac{\partial f_2}{\partial i} = \frac{\beta}{K} u - q - \frac{\zeta}{K} z, \quad \frac{\partial f_2}{\partial z} = -\frac{\zeta}{K} i, \\ \frac{\partial f_3}{\partial u} &= 0, \quad \frac{\partial f_3}{\partial i} = \alpha, \quad \frac{\partial f_3}{\partial z} = -q_z. \end{aligned}$$

8.1.1 Diagramma di biforcazione

Metodo computazionale sintetizzato

¹

- **Calcolo equilibri** per griglie del parametro di controllo (ad esempio β, α o ζ), usando le forme chiuse di E1–E3. Per E3 si verifica l'esistenza fisica ($u^*, i^*, z^* > 0$) e i denominatori positivi.

¹Codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3, relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C; relativi output riportati nelle [Figure 8.1, 8.2, 8.3](#).

- **Valutazione stabilità lineare** ossia si costruisce la Jacobiana a ciascun equilibrio e si calcolano gli autovalori:
 - Stabilità locale \Leftrightarrow parti reali negative;
 - **sella** se esiste almeno un autovalore con parte reale positiva e almeno uno negativa;
 - **Hopf**, ovvero si monitora il polinomio caratteristico $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$ con $a_1 = -trJ$, $a_2 = \text{somme dei minori principali } 2\times 2$, $a_3 = -\det J$. Una **biforcazione di Hopf** candidata si segnala quando $a_1 > 0$, $a_2 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1a_2 - a_3 = 0$, con il passaggio di segno di trJ e determinante positivo (controlli numerici con cambi di segno e bracketing).
- **Rilevazione di cicli limite:** in corrispondenza di regioni dove E3 risulta instabile e il test di Hopf è positivo, il codice integra le ODE e misura l'ampiezza-asintotica delle oscillazioni (max-min) per costruire le **branche di ciclo limite** (biforcazione numerica “a posteriori”).
- **Rappresentazione:** linee **piene** per stati stabili, **tratteggiate** o **nere** per instabili; marcatori “HB” in corrispondenza dei punti Hopf; superfici di esistenza (E1, E2, E3) e separatrici di stabilità.

Risultati qualitativi tipici

- **E1** diventa **instabile** quando $\lambda = p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} > 0$ (soglia immunitaria troppo bassa): appare una **transcritica** $E1 \leftrightarrow E2$ al variare di ζ o S_z .
- **E2** è stabile quando la proliferazione netta del tumore non infetto prevale e l'infezione non attecchisce: l'autovalore “di infezione” $\lambda_i = \frac{\beta}{K} u^* - q - \frac{\zeta}{K} z^*$ è **negativo**. Se $\lambda_i > 0$, E2 perde stabilità (sella) e si passa a **E3**.
- **E3**: al crescere dell'intensità immunitaria indotta (α) o della citotossicità ζ , e in presenza di infezione sufficientemente efficace (β oltre soglia), si osserva una **biforcazione di Hopf** che genera **cicli limite** (oscillazioni persistenti). Incrementi ulteriori possono spegnere il ciclo (stabilizzazione o perdita di esistenza per $i^* \leq 0$).
- La **soglia di esistenza di E3** (equivalente alla positività di i^*) si legge, adimensionando, come $\beta/p > \frac{q/p + \zeta S_z/(p K q_z)}{1 - \zeta S_z/(p K q_z)}$, con $\zeta S_z/(p K q_z) < 1$, mostrando l'effetto competitivo fra infezione e immunità basale.

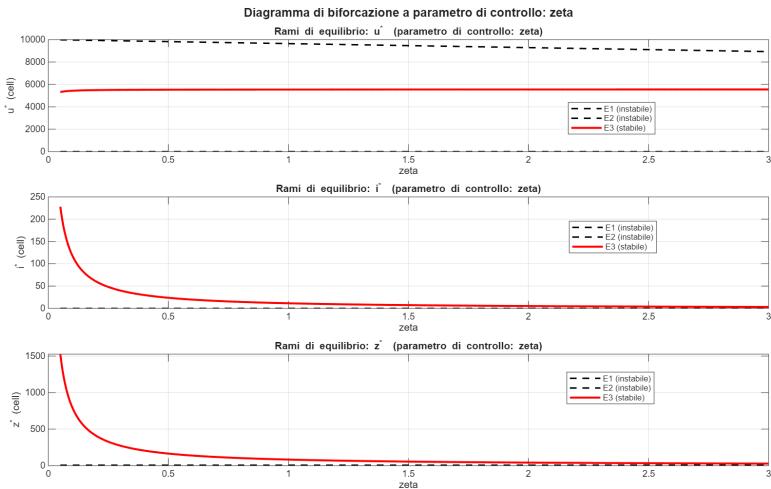


Figura 8.1. Diagrammi di biforcazione del modello ODE virus-tumore-immunità (a parametro di controllo ζ , modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

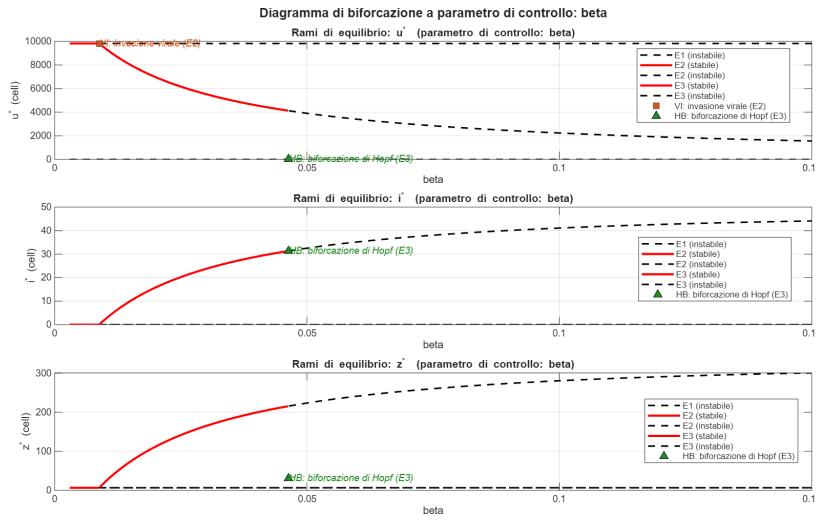


Figura 8.2. Diagrammi di biforcazione del modello ODE virus–tumore–immunità (a parametro di controllo β , modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

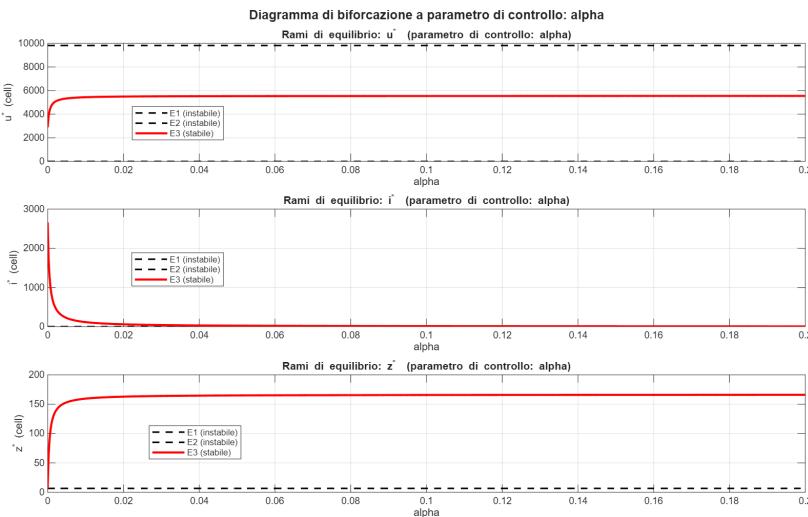


Figura 8.3. Diagrammi di biforcazione del modello ODE virus–tumore–immunità (a parametro di controllo α , modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Diagramma_biforcazione_inf.m" in 'Listing A.29' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.29' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

Sono appena stati riportati, nelle *Figure 8.1, 8.2, 8.3*, i diagrammi di biforcazione del modello ODE virus–tumore–immunità. Per ciascun parametro di controllo ζ (citotossicità immunitaria), β (efficienza di infezione) e α (reclutamento immunitario indotto), sono riportati i **rami di equilibrio** delle tre componenti dell'equilibri (u^* , i^* , z^*): in alto u^* (cellule tumorali non infette), al centro i^* (cellule tumorali infette), in basso z^* (cellule immunitarie). Le **linee rosse** rappresentano rami **stabili** (autovalori con parte reale negativa), le **linee nere tratteggiate** rami **instabili**; i **triangoli verdi "HB"** marcano i punti di **biforcazione di Hopf** dell'equilibrio non banale E3 (infezione attiva). I rami sono tracciati solo dove l'equilibrio è **biologicamente**

ammissibile (positività di tutte le componenti). I parametri non in scansione sono fissati ai valori di base specificati nello script; gli equilibri E1 (assenza di tumore) ed E2 (solo tumore non infetto) sono sovrapposti come riferimenti orizzontali quando esistenti nel dominio considerato.

Scansione in ζ ([Figura 8.1](#))

All'aumentare della citotossicità immunitaria: u^* **cresce** (maggiore pressione immune limita l'infezione e favorisce la quota non infetta), i^* **decrese** fino a valori prossimi allo zero, z^* si **riavvicina** al livello basale S_z/q_z . In questo intervallo non compaiono Hopf; i rami di E1 e E2 risultano instabili per le scelte parametriche adottate, mentre E3 rimane stabile fin dove esiste.

Scansione in β ([Figura 8.2](#))

Incrementi dell'efficienza virale **sostengono la coesistenza**: i^* e z^* **aumentano** monotonicamente, mentre z^* **diminuisce**. In corrispondenza dei marcatori "HB" l'equilibrio E3 **cambia stabilità** (criterio di Routh-Hurwitz): si **perde** (o si **acquista**) stabilità attraverso una **biforcazione di Hopf**, da cui si origina un **ciclo limite** (non mostrato nei pannelli perché qui si rappresentano solo stati stazionari). A sinistra di HB l'equilibrio è stabile; subito oltre HB è instabile e l'attrattore globale diventa oscillatorio.

Scansione in α ([Figura 8.3](#))

Aumentando il reclutamento immunitario indotto dall'infezione, i^* **decrese** rapidamente, z^* **aumenta** (maggiore afflusso di effettori), mentre u^* tende a **stabilizzarsi** su valori prossimi a quelli logistici; nell'intervallo visualizzato non emergono Hopf e E3 risulta stabile dove definito.

Legenda biologica degli equilibri (colori/stili coerenti nei tre blocchi) - [Figure 8.1, 8.2, 8.3](#)

E1 = $(0, 0, S_z/q_z)$, assenza di tumore; E2 = $(K - \zeta S_z/(pq_z), 0, S_z/q_z)$, tumore non infetto; E3 interno, infezione attiva (esistenza subordinata alla positività di u^*, i^*, z^*). Nel complesso, il diagramma evidenzia: (i) l'**antagonismo** tra immunità (ζ, α) e infezione (β) nella determinazione dei livelli stazionari; (ii) l'insorgenza di dinamiche oscillanti via Hopf per valori intermedi di β ; (iii) regioni parametriche in cui l'equilibrio interno E3 è l'**unico attrattore stazionario** rispetto ai rami instabili E1 e E2.

8.1.2 Simulazioni dinamiche: traiettorie temporali di $u(t), i(t), z(t)$

Protocollo numerico

²

- **Integrazione temporale** con solver stiff (`ode15s`), controllo di positività, arresti di sicurezza (NaN/o-overflow), tolleranze severe.
- **Inizializzazioni** rappresentative: (i) tumore assente o quasi (vicinanza a E1), (ii) tumore non infetto rilevante (vicinanza a E2), (iii) coesistenza (vicinanza a E3).
- **Osservabili:** (a) convergenza agli equilibri (tempi di assestamento), (b) insorgenza e stabilizzazione di cicli limite (ampiezza e periodo), (c) "near-extinction windows" (minimi profondi delle popolazioni con possibili implicazioni stocastiche).

Comportamenti osservati e loro lettura

- **Convergenza a E1** (immunità molto efficace o sorgente S_z elevata): $u, i \rightarrow 0, z \rightarrow \frac{S_z}{q_z}$.
- **Convergenza a E2** (infezione inefficace o neutralizzata): $i \rightarrow 0, u \rightarrow K - \frac{\zeta S_z}{pq_z} > 0, z \rightarrow \frac{S_z}{q_z}$.

²Codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3, relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C; relativi output riportati nelle [Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9](#).

- **Cicli limite (E3 instabile via Hopf):** oscillazioni co-fase o sfasate di u , i , z ; tipicamente $i(t)$ anticipa l'aumento di $z(t)$ (reclutamento αi), che a sua volta sopprime u e i con ritardo, generando periodicità. Ampiezza e periodo variano con α , ζ , β .
- **Effetti di soglia:** vicino alla soglia di esistenza di E3 o al punto Hopf, piccole variazioni parametriche inducono passaggi bruschi fra equilibrio e oscillazione.
- **Robustezza:** l'ortante positivo è **invariante**; il termine logistico impedisce blow-up deterministico; i transitori possono essere lunghi in prossimità delle biforcazioni (critical slowing down).

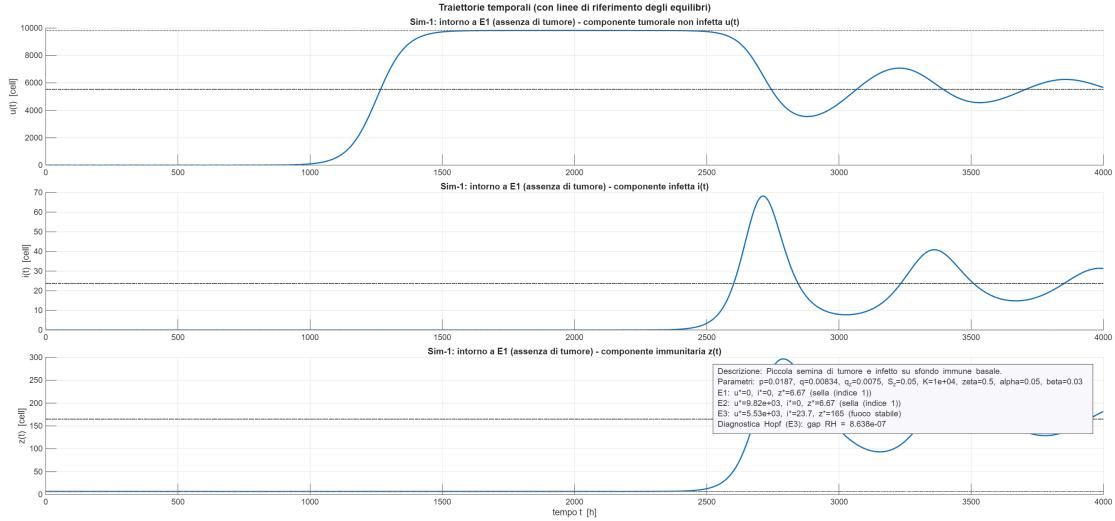


Figura 8.4. Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (traiettorie temporali per E1, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

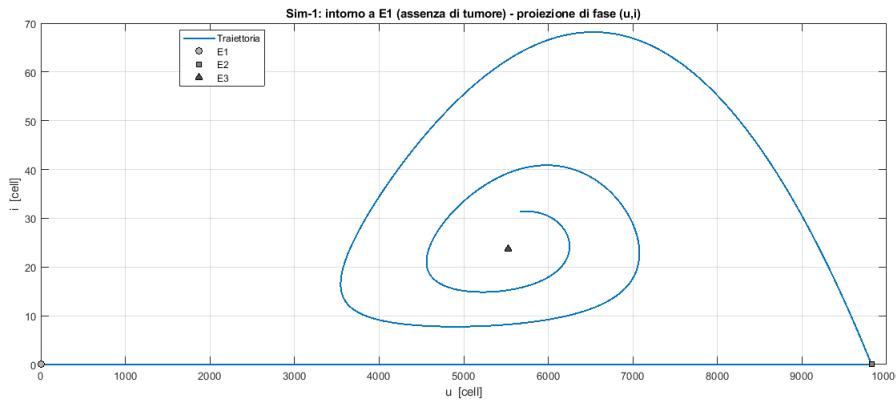


Figura 8.5. Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (proiezione di fase (u, i) per E1, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

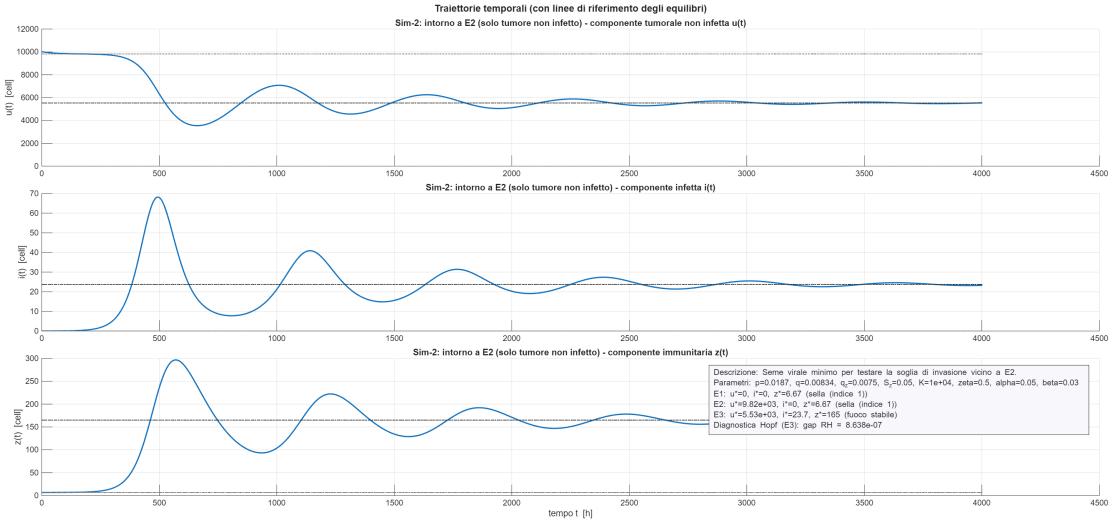


Figura 8.6. Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (traiettorie temporali per E2, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

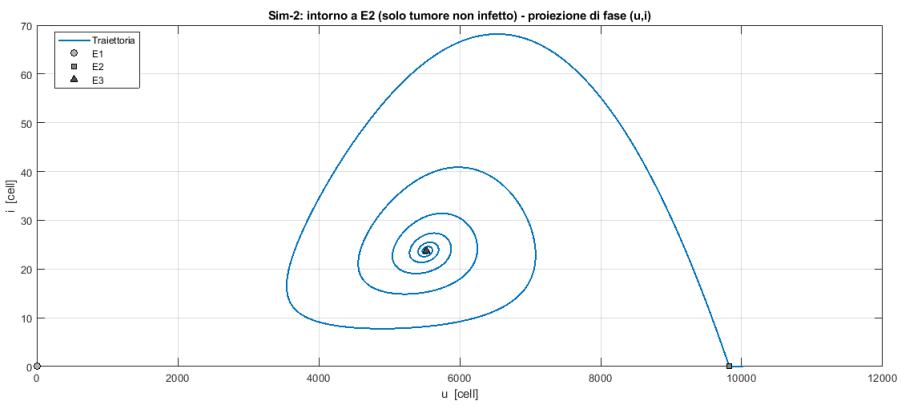


Figura 8.7. Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (proiezione di fase (u, i) per E2, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

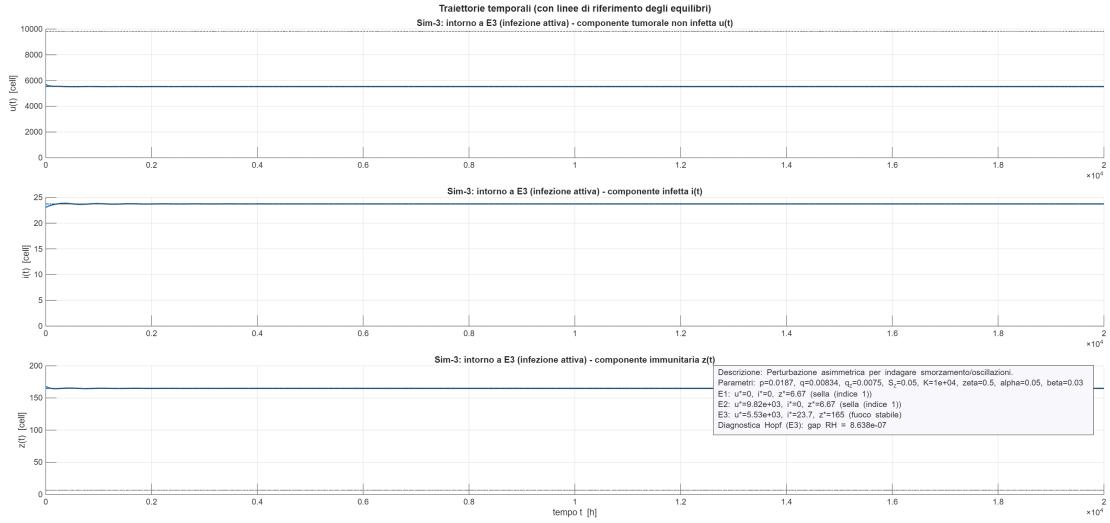


Figura 8.8. Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (traiettorie temporali per E3, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

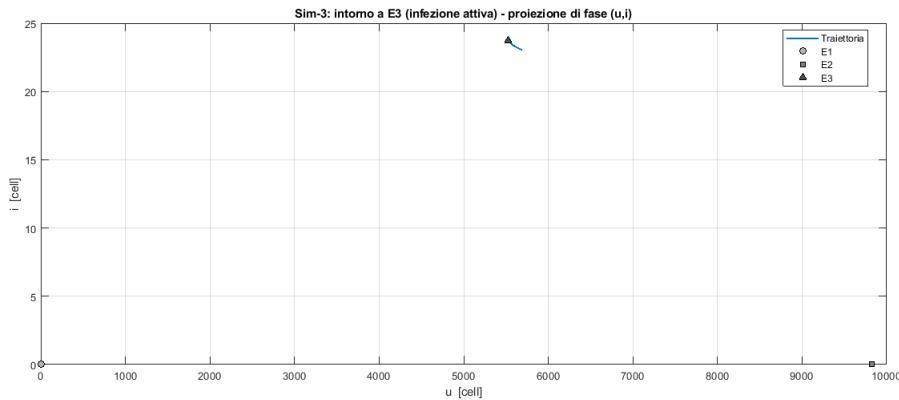


Figura 8.9. Simulazioni dinamiche del modello ODE virus–tumore–immunità (proiezione di fase (u, i) per E3, modello simulato sistema (7.4)). La figura è l'output prodotto dal codice "Sim_dinamiche_inf.m" in 'Listing A.30' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.30' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

Oggetto delle Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9

Le Figure 8.4, 8.6, 8.8 presentano i risultati di tre simulazioni dinamiche distinte (denominate *Sim-1*, *Sim-2*, *Sim-3*), eseguite con lo script MATLAB per l'integrazione temporale del sistema ODE considerato. Per ogni simulazione sono mostrati, a sinistra, i tre andamenti temporali delle componenti dello stato $u(t)$ (cellule tumorali non infette), $i(t)$ (cellule tumorali infette) e $z(t)$ (cellule immunitarie), con linee di riferimento che evidenziano i valori di equilibrio teorici $E1$, $E2$ ed $E3$; nelle Figure 8.5, 8.7, 8.9 sono riportate le proiezioni di fase nello spazio (u, i) della traiettoria corrispondente, con i simboli che segnalano le posizioni degli equilibri calcolati analiticamente. I box di annotazione (sovraposti ai pannelli temporali) riportano brevi informazioni

sulle condizioni iniziali, sui parametri utilizzati e sulla diagnostica locale (classificazione di stabilità e test di Hopf mediante il criterio di Routh–Hurwitz).

Struttura delle Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9

* **Figure 8.4, 8.6, 8.8 (serie temporali) - ciascuna delle tre righe corrisponde a una simulazione.**

- *Sim-1 (intorno a E1 - assenza di tumore - Figura 8.4)*: pannelli da alto in basso mostrano $u(t)$, $i(t)$ e $z(t)$. Le curve blu rappresentano le soluzioni numeriche; linee tratteggiate orizzontali indicano i valori degli equilibri E1, E2, E3 quando esistenti. Il box testuale visualizza parametri, condizioni iniziali e output diagnostici della linearizzazione.
- *Sim-2 (intorno a E2 - tumore non infetto - Figura 8.6)*: analoghi tre sottopannelli per u , i , z che evidenziano transienti diversi rispetto a Sim-1, tipicamente legati a un piccolo seme virale iniziale utilizzato per sondare la soglia di invasione.
- *Sim-3 (intorno a E3 . infezione attiva - Figura 8.8)*: tre sottopannelli che mostrano l'evoluzione quando la condizione iniziale è posta vicino all'equilibrio interno non banale; qui si osservano comportamenti di smorzamento/assenza di grandi oscillazioni per i parametri scelti.

* **Figure 8.5, 8.7, 8.9 (proiezione di fase u vs i) - per ciascuna simulazione**

- La traiettoria temporale è tracciata nello spazio di fase, evidenziando eventuali spirali (smorzate o divergenti) e la possibile convergenza verso un equilibrio o verso un ciclo limite (chiuso).
- I marcatori indicano le posizioni calcolate di E1, E2 ed E3, utili per valutare la natura dell'attrazione o repulsione locale.

Contenuto informativo e interpretazione dei risultati (per simulazione)

* **Sim-1 — perturbazione vicino a E1 (assenza di tumore) - Figure 8.4, 8.5**

- *Comportamento temporale*: la componente $u(t)$ parte da valori prossimi allo zero, cresce in seguito alla piccola semina utilizzata e mostra un transiente oscillatorio di ampiezza decrescente; la componente $i(t)$ presenta picchi ritardati rispetto a u ; $z(t)$ aumenta moderatamente in risposta a $i(t)$.
- *Spazio delle fasi*: la proiezione (u, i) mostra una spirale che tende verso una regione limitata dello spazio di fase; la presenza di anelli concentrici indica che la traiettoria subisce oscillazioni smorzate che si avvicinano progressivamente all'attrattore.
- *Diagnosi lineare*: il box annotativo riporta i risultati della Jacobiana e la classificazione degli equilibri (nodo / sella / fuoco). In questo caso l'annotazione segnala la vicinanza a una possibile Hopf (test RH fornito) quando opportuno, oppure la stabilità asintotica di E3 se gli autovalori hanno parte reale negativa.

* **Sim-2 - perturbazione vicino a E2 (solo tumore non infetto) - Figure 8.6, 8.7**

- *Comportamento temporale*: a fronte di un seme virale minimale, si osservano oscillazioni più pronunciate di $i(t)$ rispetto a Sim-1; l'andamento di $u(t)$ mostra contrazioni e recuperi legati all'interazione virus-immunità; $z(t)$ risponde con ritardo secondo il termine αi .
- *Spazio delle fasi*: la traiettoria presenta tipicamente una spirale che può avvicinarsi ad un ciclo limite o versare in una regione smorzata, a seconda della distanza dalla soglia di invasione. Nel pannello si osserva una sequenza di orbite con ampiezza progressivamente diminuita, coerente con un attrattore stabile (o con un ciclo limite di piccola ampiezza se E3 è instabile).
- *Interpretazione*: questa simulazione è stata pensata per testare la soglia di invasione; il fatto che $i(t)$ si sviluppi e mantenga oscillazioni indica che, per i parametri scelti e per il piccolo seme virale, l'infezione può attecchire e portare il sistema verso la dinamica di coesistenza interna.

* **Sim-3 - perturbazione vicino a E3 (infezione attiva) - Figure 8.8, 8.9**

- *Comportamento temporale*: iniziando in prossimità dell'equilibrio non banale, le componenti mostrano variazioni minime; $u(t)$, $i(t)$, $z(t)$ rimangono vicine ai loro valori stazionari, con eventuali oscillazioni deboli e fortemente smorzate (indicative di un fuoco/nodo stabile).

- *Spazio delle fasi*: la proiezione (u, i) appare come un punto (o breve segmento) attorno a $E3$, senza orbite chiuse evidenti, coerente con la stabilità locale di $E3$.
- *Diagnosi*: il box riporta la verifica Routh–Hurwitz; se il cosiddetto “gap RH” è significativamente negativo (o lontano da zero), la vicinanza a un Hopf è scartata e $E3$ è asintoticamente stabile.

Elementi numerici e tecnici per le *Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9*

- **Condizioni iniziali**: i tre esperimenti adottano inizializzazioni diverse (piccola semina di tumore/infezione su fondo immunitario basale; seme virale minimo vicino ad $E2$; perturbazione asimmetrica intorno a $E3$) scelte per sondare regioni diverse dello spazio delle fasi e la soglia di invasione. I dettagli delle condizioni iniziali e dei parametri sono riportati nei box testuali sovrapposti ai pannelli.
- **Solver e preservazione di vincoli fisici**: le integrazioni sono effettuate con solver stiff (`ode15s` dove necessario) e vincoli di non-negatività sulle variabili; sono presenti eventi per interrompere integrazioni non fisiche (NaN/overflow).
- **Interpretazione della diagnostica Hopf**: il test implementato usa i coefficienti del polinomio caratteristico (invarianti T , $M2$, \det) e il gap $a_2 a_1 - a_0$ tipico del criterio di Routh–Hurwitz. I box annotativi indicano il valore numerico del gap: valori prossimi a zero segnalano la possibile presenza di una biforcazione di Hopf, mentre gap lontani da zero indicano stabilità/instabilità senza attraversamento immaginario.

Significato biologico complessivo per le *Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9*

- Le tre simulazioni, prese insieme, evidenziano che la dinamica spazio-temporale locale (e quindi il destino clinico ipotetico) dipende in modo sensibile dalla **condizione iniziale** e dalla **posizione parametrica** rispetto alle soglie (transcritica $E1 \leftrightarrow E2$ e soglia di esistenza $E3$).
- I transienti oscillatori osservati indicano che la risposta immunitaria indotta dall'infezione (α) e la citotoxicità (ζ) generano retroazioni che possono indurre ritardi, overshoot e oscillazioni: questi fenomeni sono rilevanti in ottica terapeutica perché determinano finestre temporali in cui un intervento aggiuntivo (boost virale, modulazione immunitaria) può essere particolarmente efficace.
- La convergenza rapida a $E3$ in Sim-3 illustra che, se l'equilibrio interno è asintoticamente stabile, la coesistenza tumorale-virale può stabilizzarsi senza sviluppare grandi oscillazioni; al contrario, se $E3$ è vicina a un Hopf, si possono osservare cicli limite persistenti come conseguenza dell'interazione non lineare.

Nota metodologica per le *Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9*

La presente figura va interpretata congiuntamente ai diagrammi di biforcazione (*Figure 8.1, 8.2, 8.3*) e con le analisi di stabilità locale: le traiettorie numeriche illustrano la dinamica non lineare effettiva e forniscono la verifica “più realistica” degli scenari qualitativi previsti dall’analisi lineare e dalle biforcazioni.

Legenda rapida per le Figure 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9: linee orizzontali punteggiate = valori di equilibrio $E1$, $E2$, $E3$; curva continua = soluzione numerica; simboli in proiezione = posizioni analitiche degli equilibri; box di testo = parametri, condizioni iniziali e diagnostica Routh–Hurwitz (Hopf).

8.1.3 Ritratti di fase nello spazio (u, i, z)

Costruzione

³

- Tracciamento di **traiettorie** in 3D e **proiezioni** sui piani (u, i) , (u, z) , (i, z) .

³Codice "Ritratti_fase_inf.m" in 'Listing A.31' in appendice A.3, relativo pseudocodice in 'Listing B.31' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C; relativi output riportati nelle *Figure 8.10, 8.11*.

- Visualizzazione di **equilibri** (E1, E2, E3) e, quando presenti, dei **cicli limite**.
- Campi vettoriali campionati (o frecce direzionali) e **nullcline** selezionate per l'interpretazione qualitativa.

Lettura qualitativa

- **E1:** nodo stabile quando $\lambda < 0$; sella quando $\lambda > 0$. Il sottosistema (i, z) vicino a E1 è triangolare con autovalori negativi $\left(-q - \frac{\zeta}{K} z^*, -q_z\right)$.
- **E2:** tipicamente sella (una direzione instabile “di infezione” $\lambda_i > 0$ se $\frac{\beta}{K} u^* > q + \frac{\zeta}{K} z^*$), con fogli stabili attrattivi sul piano $i = 0$.
- **E3:** equilibrio interno; può essere (i) **nodo/fuoco stabile** (tutti gli autovalori con parte reale negativa), (ii) **instabile** con un autovalore positivo (sella), oppure (iii) **sede di Hopf**, generando un **ciclo limite stabile**. In 3D, le orbite oscillanti circondano E3 con traiettorie che si avvolgono prima di stabilizzarsi sul ciclo.
- **Separatrici:** il manifold instabile di E2 (se $\lambda_i > 0$) funge da frontiera fra bacini che portano a E1/E3 o al ciclo; la sua posizione muta sensibilmente con α, ζ, β .

8.1.4 Conclusioni biologiche ed implicazioni teoriche

Soglie immunitarie e di infezione

- La quantità $\lambda = p - \frac{\zeta S_z}{K q_z}$ governa la persistenza del tumore non infetto in assenza di infezione ($E1 \leftrightarrow E2$): immunità basale **insufficiente** ($\lambda > 0$) rende E1 instabile e apre la porta alla presenza tumorale (E2).
- L'**esistenza della coesistenza** (E3) richiede un'infezione abbastanza efficace da superare perdite immunitarie e mortalità delle infette: la condizione $i^* > 0$ fornisce una **soglia esplicita** in termini dei parametri (mostrata sopra).

Biforcazioni e cicli limite (dinamica oscillatoria)

- In un intervallo non banale di parametri, E3 perde stabilità attraverso una **biforcazione di Hopf** generando oscillazioni persistenti di u, i, z .
- **Interpretazione biologica:** la risposta immunitaria indotta (α) e la citotossicità (ζ) reagiscono all'infezione con ritardo, creando un **anello di retroazione** che può produrre oscillazioni (eradicazioni parziali seguite da riprese).
- **Implicazione clinica:** oscillazioni con minimi molto bassi possono favorire l'**estinzione stocastica** del tumore (o del comparto infetto), anche quando il modello deterministico prevede un ritorno-indicando una “finestra terapeutica” in cui interventi mirati (booster virali o immunomodulazione) possono indurre il collasso del sistema tumorale.

Paradossi e trade-off

- **Immunità troppo forte** può **impedire** la diffusione virale (riducendo i) e lasciare una quota di tumore non infetto u relativamente elevata (stabilizzazione in E2), indebolendo l'efficacia della viroterapia.
- **Infezione troppo aggressiva** (β molto alta) può anche **stabilizzare** un equilibrio (riducendo lo spazio per oscillazioni) oppure spingere u a valori molto bassi: l'esito dipende dall'equilibrio fra β, ζ e α . È quindi cruciale **calibrare** la potenza virale e la modulazione immunitaria.

Aspetti teorici

- Il sistema risiede nell'ortante positivo, che è invariante; la presenza del termine logistico limita la crescita e garantisce ben poste le simulazioni ODE.
- La classificazione locale si fonda su autovalori della Jacobiana (nodi/fuochi/selle) e, per E3, sui criteri di **Routh–Hurwitz**; i codici implementano test robusti su traccia, somma dei minori e determinante.
- I ritratti di fase rivelano la **geometria dei bacini** e delle **separatrici**, chiarendo perché piccole variazioni parametriche possano cambiare drasticamente l'esito (eradicazione vs coesistenza vs oscillazioni).

4

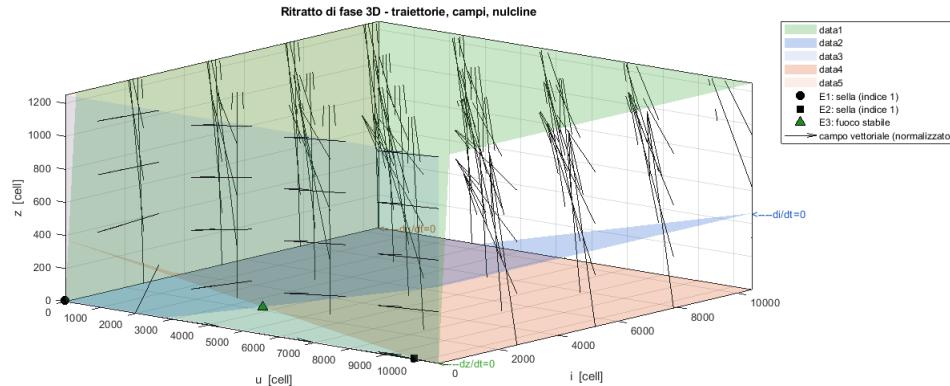


Figura 8.10. Ritratti di fase del modello ODE virus–tumore–immunità nello spazio (u, i, z) , modello simulato sistema (7.4). La figura è l'output prodotto dal codice "Ritratti_fase_inf.m" in 'Listing A.31' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.31' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

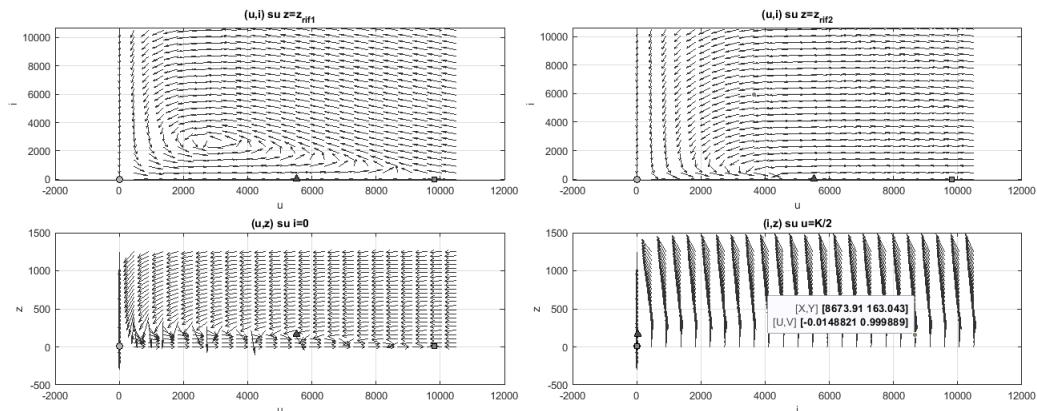


Figura 8.11. Ritratti di fase 2D del modello ODE virus–tumore–immunità, modello simulato sistema (7.4). La figura è l'output prodotto dal codice "Ritratti_fase_inf.m" in 'Listing A.31' in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in 'Listing B.31' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.5 in appendice C).

⁴Per studi ulteriori, è naturale estendere lo script di biforcazione a scansioni bidimensionali (β, α) o (β, ζ) con mappa di stabilità e ampiezza del ciclo limite, mantenendo la pipeline diagnostica qui discussa.

Le *Figure 8.10, 8.11* documentano la **geometria del flusso dinamico** del sistema tramite campi vettoriali, sezioni planari e nullcline, con indicazione esplicita degli **equilibri** E1 (assenza di tumore), E2 (solo tumore non infetto) ed E3 (infezione attiva). Le variabili sono espresse in **cellule**: u (tumorali non infette), i (tumorali infette), z (cellule immunitarie). I simboli in legenda identificano la **classificazione locale**: E1 e E2 sono **selle con indice 1** (una direzione instabile), mentre E3 è un **fuoco stabile** (autovalori complessi con parte reale negativa). Le frecce rappresentano il **campo vettoriale normalizzato** ($\dot{u}, \dot{i}, \dot{z}$)/||($\dot{u}, \dot{i}, \dot{z}$)||; i piani semitrasparenti riportano le **nullcline** $\dot{u} = 0$, $\dot{i} = 0$, $\dot{z} = 0$ la cui intersezione individua gli equilibri.

Sezioni planari (*Figura 8.11*)

- (u, i) a $z = z_{E1}^*$ e (u, i) a $z = z_{E2}^*$: il campo direzionale sul piano a z fissato mette in evidenza la **direzione di invasione virale** (aumento di i) o di **soppressione** (diminuzione di i) in funzione del livello immunitario. La diversa inclinazione dei vettori tra le due sezioni evidenzia il passaggio da un regime in cui la **pressione immune basale** limita l'infezione a uno in cui la **replicazione virale** prevale localmente.
- (u, z) a $i = 0$: dinamica sul **bordo infezione-assente**, utile per visualizzare l'interazione logistica-immunità quando i è nullo. Il flusso mostra la **invarianza** dell'ortante positivo (i vettori restano tangenti ai confini) e la tendenza verso lo stato di riferimento privo di infezione.
- (i, z) a $u = K/2$: sezione trasversale in cui si osserva il **reclutamento immunitario** indotto da i (αi) e la contestuale **citotossicità** (ζ) che retroagisce su i . L'orientazione del campo riflette il bilancio locale tra crescita dell'infezione e risposta immune, coerente con la classificazione di E3 quale fuoco stabile.

Ritratto 3D (*Figura 8.10*)

Nel volume (u, i, z) sono riportate **traiettorie integrate numericamente** da condizioni iniziali differenti (in ortante positivo), le **nullcline** come piani colorati $\dot{u} = 0$, $\dot{i} = 0$, $\dot{z} = 0$ e il **campo vettoriale** normalizzato. L'intersezione dei piani (curve/segmenti trasparenti) coincide con le posizioni degli **equilibri**; i marcatori indicano E1 (sellula), E2 (sellula) e E3 (fuoco stabile). Le orbite mostrano una **torsione** verso E3 e un avvolgimento tipico di un **attrattore focale** (smorzamento spirale), mentre i **manifold instabili** di E1 e E2 defletttono il flusso separando i **bacini di attrazione**. La compatibilità tra (i) orientazione del campo, (ii) posizione relativa delle nullcline e (iii) classificazione lineare degli equilibri conferma la **coerenza globale** dell'analisi: E1 e E2 agiscono da **soglie/sorgenti di instabilità** lungo una direzione (indice 1), mentre E3 costituisce l'**attrattore interno** per il regime parametrico considerato.

Lettura biologica (*Figure 8.10, 8.11*)

Le sezioni 2D e il ritratto 3D chiariscono come l'**infezione virale** e la **risposta immunitaria** organizzino il flusso nello spazio delle popolazioni: livelli immunitari più alti (sezioni a z maggiore) **frenano** la crescita di i ; sul bordo $i = 0$ la dinamica è governata dal **compromesso** tra crescita tumorale e citotossicità; nella regione interna la retroazione $i \rightarrow z \rightarrow (kill)$ genera un **approccio spiraliforme** verso E3. Nel complesso, la figura sintetizza la **struttura geometrica** dell'interazione virus-tumore-immunità, evidenziando separatori, bacini e il ruolo degli equilibri come **organizzatori** della dinamica.

8.2 Estensione: analisi simulativa di onde viaggianti nel modello con infezione

⁵ Consideriamo l'estensione spaziale 1D del modello ODE sotto forma di sistema reazione-diffusione su un intervallo $x \in [0, L]$ con condizioni al bordo (tipicamente Neumann, $\partial_x u = \partial_x i = \partial_x z = 0$):

$$\partial_t u = D_u \partial_{xx} u + p u \left(1 - \frac{u+i}{K}\right) - \frac{\beta}{K} u i - \frac{\zeta}{K} u z,$$

⁵ Per dettagli implementativi visionare il codice "onde_viaggianti_inf.m" in 'Listing A.32' in appendice A.3, relativo pseudocodice in 'Listing B.32' in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.6 in appendice C; relativo output riportato in *Figura 8.12*.

$$\begin{aligned}\partial_t i &= D_i \partial_{xx} i + \frac{\beta}{K} u i - q i - \frac{\zeta}{K} i z, \\ \partial_t z &= D_z \partial_{xx} z + \alpha i - q_z z + S_z.\end{aligned}$$

Le simulazioni sono state impostate in 1D con: (i) discretizzazione a differenze finite del laplaciano, (ii) schema numerico IMEX stabile (diffusione implicita, reazioni esplicite) con controllo della positività, (iii) condizioni iniziali di tipo **step/seed**, ossia tessuto tumorale non infetto a valle (stato vicino a E2), inoculo virale locale che innesca $i(x, t)$ e, per riflesso, l'attivazione immunitaria $z(x, t)$.

8.2.1 Risultati osservati

Tipologie di fronte

- **Fronte di infezione trainante (“infection-led”):** si osserva una **crestà** di $i(x, t)$ che avanza in un substrato tumorale prevalentemente non infetto $u \approx u_s$ (vicino a E2); **dietro il fronte** u decresce e z aumenta per effetto del termine αi . La sequenza spaziale ideale è *davanti E2*: $(u_s, i \approx 0, z_s) \rightarrow$ *zona di transizione* (crescita di i , calo di u , crescita di z) \rightarrow *dietro il fronte*: stato di coesistenza/oscillazione (vicino a E3 o a un ciclo limite).
- **Fronte bilama (virus-immune):** quando D_z è significativamente maggiore di D_i , si forma un'**ala immunitaria** che precede o segue debolmente la cresta di i , con **smorzamento dell'infezione** nella “testa” del fronte (la penetrazione virale viene progressivamente frenata da un “velo” immunitario).
- **Fronti oscillanti (“ringing”):** se la dinamica locale (ODE) è prossima a una **biforcazione di Hopf**, dietro il fronte compaiono oscillazioni spazio-temporali di (u, i, z) (cicli limite locali). In 1D queste oscillazioni si manifestano come **striature**/onde stazionarie debolmente smorzate nel *wake* del fronte.

Condizioni di propagazione vs arresto (“wave-block”)

Definiamo lo stato precursore davanti al fronte come lo stato tumorale non infetto (prossimo a E2): $u_s = K - \frac{\zeta S_z}{p q_z}$, $i_s = 0$, $z_s = \frac{S_z}{q_z}$, quando $\lambda = p - \frac{\zeta S_z}{K q_z} > 0$ (quindi $u_s > 0$). Linearizzando l'equazione di i all'avanguardia del fronte si ottiene il tasso di crescita locale $e = \frac{\beta}{K} u_s - q - \frac{\zeta}{K} z_s = \frac{\beta}{K} \left(K - \frac{\zeta S_z}{p q_z} \right) - q - \frac{\zeta}{K} \frac{S_z}{q_z}$:

- se $e > 0$ l'infezione **invade** (regime tipo Fisher-KPP),
- se $e \leq 0$ l'infezione **non attecchisce** nello stato precursore e il fronte si **arresta** (wave-block) o si ritrae.

Dipendenze parametriche qualitative

- β (**efficienza virale**): aumenta e e quindi **favorisce la propagazione** e ne incrementa la velocità; riduce u a valle del fronte.
- ζ (**citotossicità immunita**) e S_z (**sorgente**): entrano in e con segno **sfavorevole**; **frenano o bloccano** l'onda se troppo grandi.
- α (**reclutamento**): accelera l'ascesa di z **dietro** il fronte; può generare ringing/oscillazioni post-frontali se la dinamica locale è vicina a Hopf; **non entra direttamente** in e (che è valutato con $i \approx 0$), ma modula il *wake* e la stabilità a valle.
- Diffusività D_i , D_z , D_u :
 - D_i regola l'**ampiezza della lingua di infezione** e la **velocità minima**;
 - $D_z \gg D_i$ produce **schermatura immunitaria** e $D_z \ll D_i$ permette a i di “sfondare” prima che z si accumuli;
 - D_u influisce debolmente sul bordo d'onda (il termine reattivo domina il calo locale di u) ma regola la lisciatura del profilo a valle.

8.2.2 Stima numerica della velocità dell'onda

Stima asintotica (teorica) tipo KPP

All'avanguardia i è piccola e soddisfa, al primo ordine, $\partial_t i \approx D_i \partial_{xx} i + e i$, $e = \frac{\beta}{K} u_s - q - \frac{\zeta}{K} z_s$. Per fronti **pulled** alla Fisher-KPP, la velocità minima è $c_{min} = 2\sqrt{D_i e}$, ($e > 0$). Questa formula costituisce un **benchmark** per le stime numeriche.

- Se c_{num} (misurata) $\approx c_{min}$: fronte *pulled* (dominato dalla crescita lineare in testa).
- se $c_{num} > c_{min}$: fronte *pushed* (non-linearità dietro la testa contribuisce alla spinta).

Metodi numerici implementati nel codice

(i) Metodo isocontenuto (livello)

- Scelto un livello i_{thr} (ad es. $i_{thr} = \sigma \max_x i(x, t)$ con $\sigma \in [0.1, 0.5]$ o un valore assoluto piccolo), si definisce la posizione del fronte $x_f(t)$ tramite **interpolazione lineare** fra i nodi vicini a tale soglia.
- Si stima $c(t_k) \approx \frac{x_f(t_k) - x_f(t_{k-1})}{t_k - t_{k-1}}$ e quindi c_{num} come media su un intervallo **post-transiente**.
- **Robustezza**: si ripete per più soglie i_{thr} e si riporta media \pm deviazione.

(ii) Metodo baricentro (centro di massa)

Definiamo

$$x_c(t) \approx \frac{\int_0^L x i(t, x) dx}{\int_0^L i(t, x) dx}, \quad c_{min} \approx \frac{x_c(t_2) - x_c(t_1)}{t_2 - t_1},$$

utile quando il fronte è **monomodale**; sensibile a code rumorose: il codice filtra (i) con smoothing leggero prima della stima.

(iii) Metodo di cross-correlazione temporale

- Per due istanti $t_1 < t_2$, si calcola il *lag* Δx che massimizza la cross-correlazione tra $i(\cdot, t_1)$ e $i(\cdot, t_2)$; quindi $c_{num} \approx \Delta x / (t_2 - t_1)$ ⁶.
- Molto robusto per profili simili nel tempo (fronte stazionario in forma), meno affidabile in presenza di ringing marcato.

Verifiche di affidabilità numerica

- **Transiente rimosso**: la regressione $x_f(t)$ usa solo una finestra temporale dove $c(t)$ è circa costante.
- **Convergenza** in Δx , Δt : ripetizione con griglie più fini; l'errore su c_{num} decresce; il codice segnala discordanze $>$ tolleranza.
- **Compatibilità** con c_{min} : per $e > 0$ si confronta c_{num} con $2\sqrt{D_i e}$; discrepanze sistematiche indicano regime pushed o effetti di D_z (schermatura).

⁶Nel contesto della **cross-correlazione temporale** (o meglio, *spazio-temporale* nel nostro caso), il termine *lag* Δx indica lo **spostamento spaziale** che bisogna applicare a un profilo $i(x, t_1)$ affinché sia massimamente simile (correlato) al profilo successivo $i(x, t_2)$. In pratica:

- si hanno due profili dell'infezione a tempi diversi $i(x, t_1)$ e $i(x, t_2)$;
- si fa "scorrere" (shift) il profilo $i(x, t_2)$ rispetto a $i(x, t_1)$ di una distanza Δx ;
- per ogni possibile Δx si calcola la correlazione (quanto i due profili "assomigliano" uno all'altro);
- il **lag ottimale** Δx è quello che **massimizza la correlazione**.

Una volta trovato questo spostamento ottimale, si ottiene la velocità numerica del fronte come: $c_{min} \approx \frac{\Delta x}{t_2 - t_1}$. In sintesi il *lag* Δx è semplicemente la **distanza spaziale** di traslazione necessaria per sovrapporre due profili di infezione a tempi diversi. È un modo robusto per stimare lo **spostamento netto del fronte** tra t_1 e t_2 .

8.2.3 Discussione biologica ed implicazioni

Interpretazione dell'onda viaggiante

L'onda rappresenta la **propagazione spaziale dell'infezione oncolitica** nel tessuto tumorale, accompagnata da una **infiltrazione immunitaria**. Davanti al fronte, il tumore è sostanzialmente non infetto (stato vicino a E2); il virus si diffonde e replica (se $e > 0$), inducendo il reclutamento di effettori immunitari (αi) che **contribuiscono** alla clearance di entrambe le popolazioni tumorali. Dietro il fronte, il sistema può **stabilizzarsi** verso E3 oppure entrare in **oscillazioni** se la dinamica locale è prossima a una Hopf (feedback $i \rightarrow z \rightarrow killing \rightarrow calo di i$ con ritardo).

Ruolo dei parametri chiave

- **Soglia locale d'invasione** $e > 0$: condizione necessaria (non sempre sufficiente) che coniuga **replicazione virale e immuno-eliminazione**; se $e \leq 0$, l'infezione non prende piede e la viroterapia **non si propaga**.
- β sposta e verso la **propagazione**; ζ e S_z lo spostano verso il **blocco**. α non influisce su e ma modula l'**assetto dietro il fronte** (stabilità vs ringing).
- **Diffusività**
 - D_i regola la **velocità minima** e l'**ampiezza frontale**: troppo bassa \rightarrow onda lenta o instabile; troppo alta \rightarrow fronte più largo ma non necessariamente più veloce se e non cresce.
 - D_z grande: **cortina immunitaria** che può creare **wave-block** anche con e moderatamente positivo, di fatto riducendo la regione attiva davanti al fronte.
 - D_u influenza la pendenza del profilo di u ma raramente è determinante per c .

Strategie e implicazioni terapeutiche

- **Inocula + modulazione immunitaria**: un *priming* virale (incremento temporaneo di β) seguito da **modulazione** di ζ o α può far oltrepassare la soglia $e > 0$ e **innescare** la propagazione, lasciando poi all'immunità il compito di **rifinire** dietro il fronte.
- **Evitare l'eccesso di immunità precoce**: uno ζ troppo alto o un D_z molto grande possono **arrestare** il fronte prima che la penetrazione sia sufficiente.
- **Sfruttare il ringing**: oscillazioni con **minimi profondi** (vicini a zero) dietro il fronte amplificano la probabilità di **estinzione stocastica** del tumore locale, anche se il modello deterministico non la predice; protocolli "a impulsi" sincronizzati col periodo osservato possono aumentare la probabilità di eradicazione.

8.2.4 Conclusioni

- **Criterio locale di invasione**: la condizione $e = \frac{\beta}{K} u_s - q - \frac{\zeta}{K} z_s > 0$ (con $u_s = K - \frac{\zeta S_z}{pq_z}$, $z_s = \frac{S_z}{q_z}$) discrimina ex ante la possibilità di propagazione dell'onda virale dentro tessuto tumorale non infetto; essa è il naturale analogo spaziale della soglia di invasione **E2 \rightarrow E3** discussa nel caso ODE.
- **Velocità dell'onda**: in regime pulled, la stima **asintotica** $c_{min} = 2\sqrt{D_i e}$ fornisce un benchmark teorico che le misure numeriche (isocontenuto, baricentro, cross-correlazione) confermano entro margini controllati; scostamenti sistematici indicano **regimi pushed** o schermature immunitarie significative.
- **Ruolo dell'immunità**: ζ ed S_z frenano la propagazione (riducendo e); D_z elevato può creare una **cortina che anticipa** l'onda di i e ne riduce l'avanzamento; α non cambia la **testa** del fronte ma struttura il **wake**, con possibili oscillazioni.
- **Ricadute cliniche**: l'analisi suggerisce strategie per **innescare e sostenere** fronti efficaci (booster su β , modulazioni temporizzate di ζ , uso di diffusività funzionali al delivery), nonché per sfruttare oscillazioni post-frontali a fini di **estinzione stocastica**.

- **Limiti e prospettive:** le simulazioni sono 1D, deterministiche e con parametri omogenei; estensioni naturali includono: (i) domini 2D/3D con eterogeneità e *boundary* realistici, (ii) rumore demografico e ambientale, (iii) controllo ottimo (tempo–spazio) per protocolli di inoculo e immunomodulazione.

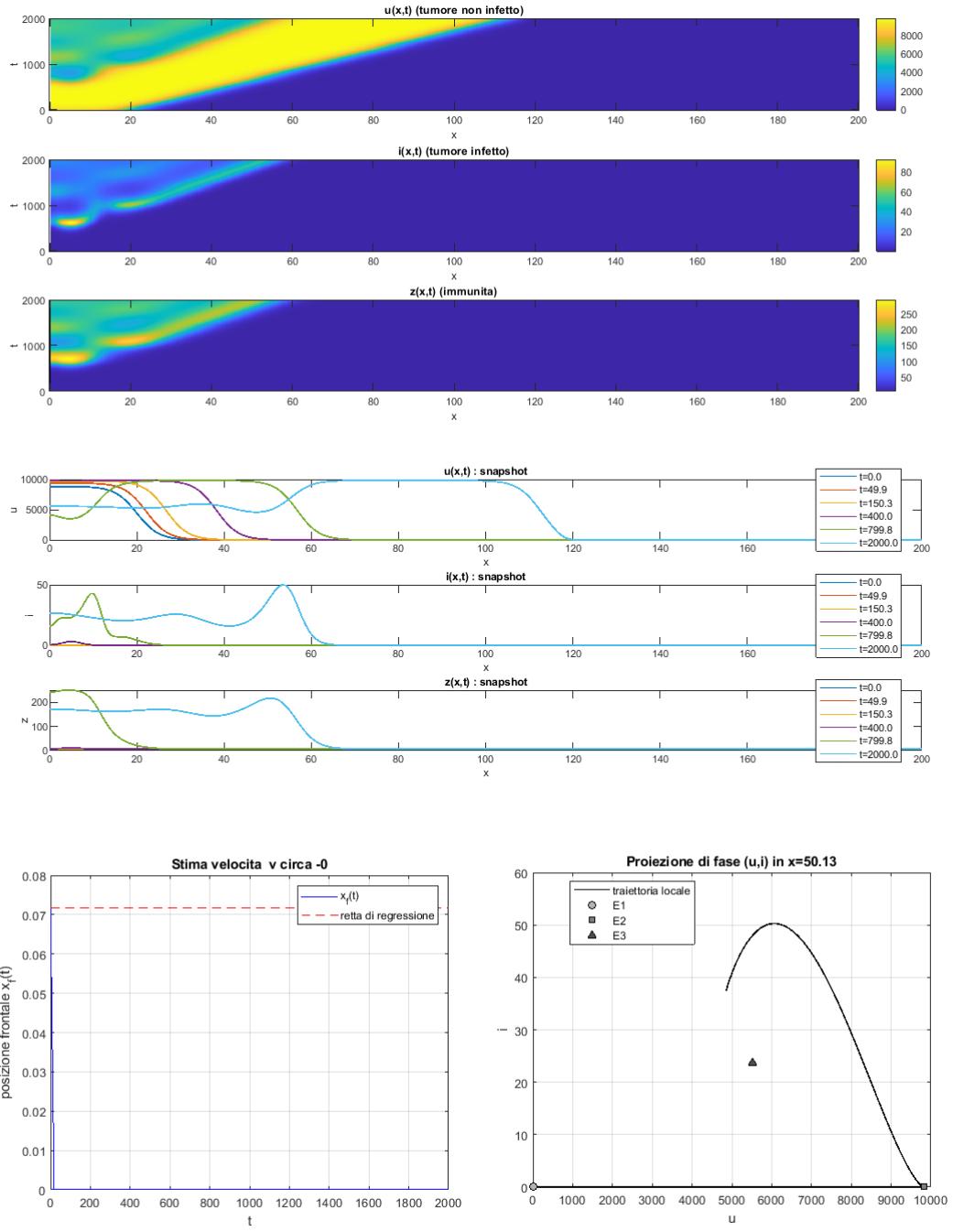


Figura 8.12. Analisi simutativa di onde viaggianti nel modello reazione–diffusione virus–tumore–immunità. La figura è l’output prodotto dal codice “`onde_viaggianti_inf.m`” in ‘Listing A.32’ in appendice A.3 (con relativo pseudocodice in ‘Listing B.32’ in appendice B.3 e relativi dati numerici in Tabella C.6 in appendice C). Il modello simulato è il sistema PDE (7.6).

In sintesi, l'analisi simulativa delle onde viaggianti nel modello virus–tumore–immunità fornisce **strumenti quantitativi** (soglia e , stima c_{min} , classificazione pulled/pushed) e **linee guida qualitative** per progettare protocolli terapeutici che **favoriscano la penetrazione virale** mantenendo, nel contempo, un **controllo immunitario** capace di consolidare l'eradicazione dietro il fronte.

La [Figura 8.12](#) riporta l'evoluzione spazio-temporale delle tre popolazioni $u(x, t)$ (tumore non infetto), $i(x, t)$ (tumore infetto) e $z(x, t)$ (effettori immunitari) su un dominio 1D con condizioni al bordo di Neumann. L'inizializzazione prevede tessuto tumorale non infetto a valle e un piccolo seed infettivo localizzato presso l'estremo sinistro, che innasca la propagazione.

Pannelli superiori (mappe $x - t$) [Figura 8.12](#)

Dall'alto: $u(x, t)$, $i(x, t)$, $z(x, t)$. Il fronte di infezione emerge in prossimità di $x \approx 0$ e avanza verso destra con pendenza pressoché costante. Nella scia del fronte (wake) u si deprime rispetto al plateau iniziale, mentre i presenta una cresta localizzata in corrispondenza della “testa” dell'onda. La componente immunitaria z cresce dietro il fronte (reclutamento αi) e contribuisce alla riduzione di u e i tramite la citotossicità ζ . La struttura a “lingua” di i e l'incremento progressivo di z sono coerenti con un'onda di invasione trainata dall'infezione e modulata dall'immunità.

Pannelli intermedi (snapshot spaziali) [Figura 8.12](#)

Profili di u , i , z a tempi successivi mostrano la traslazione quasi rigida dei massimi (stato d'onda con forma pressoché stazionaria). Per u si osserva una transizione monotona verso un livello ridotto a valle; per i un massimo netto localizzato in testa; per z un'onda più larga che segue/avvolge la cresta di i . L'assenza di overshoot marcati e la progressiva stabilizzazione della forma indicano un regime **pulled** dominato dalla linearizzazione in testa.

Pannello in basso a sinistra (stima della velocità del fronte) [Figura 8.12](#)

Posizione frontale $x_f(t)$ determinata tramite soglia su $i(x, t) = i_{thr}$ e interpolazione; la **retta di regressione** (tratteggio) fornisce la stima c della velocità di propagazione. La quasi-linearità di $x_f(t)$ dopo il transiente conferma una **velocità asintoticamente costante**. La procedura è quella descritta nel testo: scelta robusta della soglia, rimozione del transiente iniziale e media su una finestra temporale finale.

Pannello in basso a destra (dinamica locale nello spazio delle fasi) [Figura 8.12](#)

Proiezione (u, i) in un punto fissato $x = x^*$ attraversato dal fronte. La traiettoria locale descrive un *loop* con massimo di i e successivo rientro verso la regione di coesistenza, senza chiusura in orbita periodica: comportamento transiente verso l'assetto determinato dall'equilibrio interno E3. I marcatori indicano le posizioni teoriche degli equilibri E1 (assenza di tumore), E2 (solo tumore non infetto) ed E3 (infezione attiva), consentendo di leggere la dinamica locale come passaggio dallo stato precursore vicino a E2 verso l'intorno di E3.

Interpretazione complessiva [Figura 8.12](#)

Le mappe $x - t$, gli snapshot e le analisi $x_f(t)$ /fase locale sono coerenti con una **onda di invasione dell'infezione** che penetra nel tessuto tumorale non infetto sostenuta dalla replicazione virale (β) e contrastata dall'immunità (ζ, α). La forma stazionaria dell'onda, la linearità di $x_f(t)$ e l'assenza di oscillazioni persistenti nel *wake* suggeriscono regime near-KPP; il contributo immunitario, più diffuso spazialmente, agisce soprattutto dietro la testa dell'onda, consolidando la riduzione di u e limitando la coda di i . La figura, nel suo insieme, quantifica e visualizza la **propagazione coerente della terapia oncolitica** e la sua modulazione immunitaria lungo il tessuto.

Capitolo 9

Modellizzazione e simulazione dell'interazione tra il sistema immunitario e l'infezione virale oncolitica in 1D: confronto tra approccio discreto e continuo

9.1 Introduzione

La presente sezione mira a descrivere e analizzare in dettaglio la modellizzazione matematica e la relativa implementazione numerica dell'interazione tra "oncolytic virotherapy" (OV) e sistema immunitario, come presentato nel capitolo 3 di [1] (come discusso anche in [2,3] e, come vagamente accennato dal punto di vista analitico, anche in [10,11,12,13]). La metodologia prevede la formulazione e l'analisi di modelli **ibridi discreto-continuo** al fine di valutare scenari terapeutici realistici. Tale attività si completa con l'analisi di un **codice MATLAB modulare** fornito dallo stesso autore di [1] (che è anche uno degli autori di [2,3]) che consente di simulare sia un **modello agent-based** sia un **modello continuo a derivate parziali (PDE)**, entrambi rappresentanti gli stessi fenomeni biologici, ma attraverso approcci concettualmente differenti.

9.2 Contesto biologico e motivazioni del modello

Come evidenziato nel capitolo 3 di [1] (ma anche in [2,3,4,8,10,11,12,13]), il successo della viroterapia oncolitica dipende in larga misura dall'interazione con il sistema immunitario del paziente. Sebbene i virus oncolitici siano in grado di stimolare una risposta immunitaria antitumorale benefica, la medesima risposta può contrastare la diffusione del virus, portando alla sua eradicazione prematura. Questo duplice effetto impone la necessità di modellare tali interazioni con precisione per ottimizzare strategie terapeutiche.

In tale contesto, si modellano quattro componenti essenziali:

- **cellule tumorali non infette** (U),
- **cellule tumorali infette da OV** (I),
- **cellule del sistema immunitario**, in particolare T-linfociti citotossici (T o z),
- **chemoattrattante** prodotto da cellule tumorali per richiamare cellule T (c).

9.3 Modelli matematici del capitolo 3 di [1]

Il capitolo 3 di [1] propone una gerarchia di modelli (riportati anche in [2,3]).

9.3.1 Modello agent-based

Describe ogni cellula come un agente discreto localizzato su una griglia spaziale monodimensionale. Le regole evolutive comprendono:

- diffusione aleatoria (`passeggiata_unod_smorzata.m`) per U e I ,
- chemotassi direzionale per T , guidata dal gradiente di c (`passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion.m`),
- infezione da U a I proporzionale alla co-localizzazione (`infezione_dued.m`),
- uccisione immunitaria (`T_kill.m`),
- nascita/morte in funzione della pressione locale (`nascitamorte_pressione.m`),
- ingresso di cellule T tramite i vasi sanguigni (`inflow.m`),
- produzione e diffusione di c (`dinamicac_unod.m`).

9.3.2 Modello continuo (PDE)

Un sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali modellizza le densità spaziali delle stesse popolazioni. Le equazioni considerano:

- diffusione standard per u e i ,
- termini reattivi per crescita/infezione/morte,
- chemotassi su c per z ,
- produzione/degradazione di c proporzionale a i e u .

9.3.3 Modello ODE

Non implementato direttamente nel codice, ma usato in [1] per condurre analisi biforcative (Hopf) che spiegano l'emergere di oscillazioni nelle popolazioni cellulari.

9.4 Struttura del codice MATLAB

Tabella 9.1. Struttura modulare del codice MATLAB relativo alla simulazione dell'interazione tra sistema immunitario e viroterapia oncolitica (codice fornito dal correlatore di tesi ed implementante i modelli del capitolo 3 di [1]).

Tipo	File
<i>Script principali</i>	<code>c_main immune_oned.m</code> <code>c_agents immune_oned.m</code> <code>c_pde immune_oned.m</code>
<i>Parametri</i>	<code>c_parameters immune_onde.m</code>
<i>Visualizzazione</i>	<code>c_video_oned immune.m</code> <code>c_video.m</code>
<i>Funzioni biologiche</i>	<code>passeggiata_unod_smorzata.m</code> <code>passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion.m</code> <code>infezione_dued.m</code> <code>T_kill.m</code> <code>nascitamorte_pressione.m</code> <code>inflow.m</code> <code>dinamicac_unod.m</code>

La struttura del codice riflette fedelmente la formulazione teorica del capitolo 3 di [1] (come anche quelli in [2,3,4]), traducendola in una piattaforma numerica adatta al confronto quantitativo tra modelli discreti e continui.

"Il codice MATLAB descritto è stato fornito dal mio correlatore di tesi, Dr. David Morselli, autore della tesi di dottorato considerata come riferimento teorico. Tale codice costituisce la base per una futura estensione e personalizzazione (in parte già attuata nei capitoli precedenti), che prevede l'inclusione di **scenari con assenza di infezione virale e/o la presenza di ostacoli spaziali all'infiltrazione immunitaria**, al fine di simulare condizioni tumorali più realistiche (come tumori freddi con barriere stromali o ipossiche). Queste modifiche rientrano negli obiettivi della presente ricerca."

Scelte modellistiche – Esclusione della dinamica di pressione

Anche qui, come nel caso senza infezione virale e con/senza ostacolo all'infiltrazione immunitaria, è stata operata una formulazione selettiva della dinamica spaziale delle cellule tumorali. In particolare è stata deliberatamente esclusa la funzione responsabile della migrazione delle cellule tumorali in risposta al gradiente di pressione tissutale locale. Tale scelta è motivata dalla volontà di mantenere il modello il più possibile coerente con uno scenario biologico in cui il tumore si espande in modo passivo e non guidato da meccanismi meccanici attivi. In questo quadro, è sufficiente assumere un comportamento diffusivo aleatorio da parte delle cellule tumorali, modellato mediante una passeggiata simmetrica smorzata (`passeggiata_unod_smorzata.m`), che riflette un'espansione isotropa priva di direzionalità imposta. In termini computazionali, l'esclusione della dinamica di pressione consente inoltre una maggiore tracciabilità dei meccanismi immunologici isolati, facilitando l'analisi dei risultati e la successiva estensione verso modelli più complessi. La reintroduzione del movimento cellulare dovuto a pressione potrà essere considerata in futuri sviluppi del modello, qualora si voglia nuovamente descrivere in maniera più dettagliata l'interazione tra compressione meccanica, necrosi e stress tissutale, soprattutto in scenari ad alta densità cellulare.

9.5 Confronto dei risultati: agenti vs PDE

Lo script `c_main_immune_oned.m` esegue:

- una simulazione agent-based (`c_agents_immune_oned.m`),
- una simulazione PDE (`c_pde_immune_oned.m`),
- un confronto temporale e spaziale tra le due: plot, video, somma delle popolazioni nel tempo.

Dal punto di vista scientifico, questa sezione permette di osservare:

- **coerenza qualitativa** tra i due modelli in presenza di sufficiente popolazione;
- **divergenze dovute alla stocasticità**, ovvero il modello agent-based può mostrare l'estinzione locale della popolazione infetta (`I`), evento non riproducibile nel modello continuo, come discusso nella sezione 3.4 di [1] (come anche sviscerato in [2,3,4]).

9.6 Comportamenti emergenti e fenomeni critici

Il modello consente di osservare:

- **oscillazioni emergenti** nella dinamica globale (cicli limite), coerenti con le biforcazioni di Hopf descritte nella sezione 3.3 di [1] (di cui si parla anche in [2,3,4]);
- **fallimento della terapia** in caso di immunità precoce o troppo intensa;
- **sinergia tra viroterapia e immunoterapia**, se la tempistica è ben calibrata (sezione 3.5, figura 3.14-3.16 di [1], ma anche in [2,3,4]).

Questi comportamenti sono confermati anche dalle simulazioni nel codice `c_video_oned_immune.m`, che visualizza la propagazione spaziale delle diverse popolazioni.

9.7 Risultati e conclusioni

Il codice MATLAB presentato implementa con rigore e fedeltà le formulazioni teoriche del capitolo 3 di [1]; la struttura modulare, la coerenza tra modelli discreti e continui e l'aderenza alle dinamiche biologiche permettono:

- un'analisi numerica robusta delle **strategie terapeutiche combinate**,
- l'esplorazione delle **regioni parametriche critiche**,
- il confronto tra **descrizioni deterministiche e stocastiche**, aspetto essenziale per applicazioni cliniche.

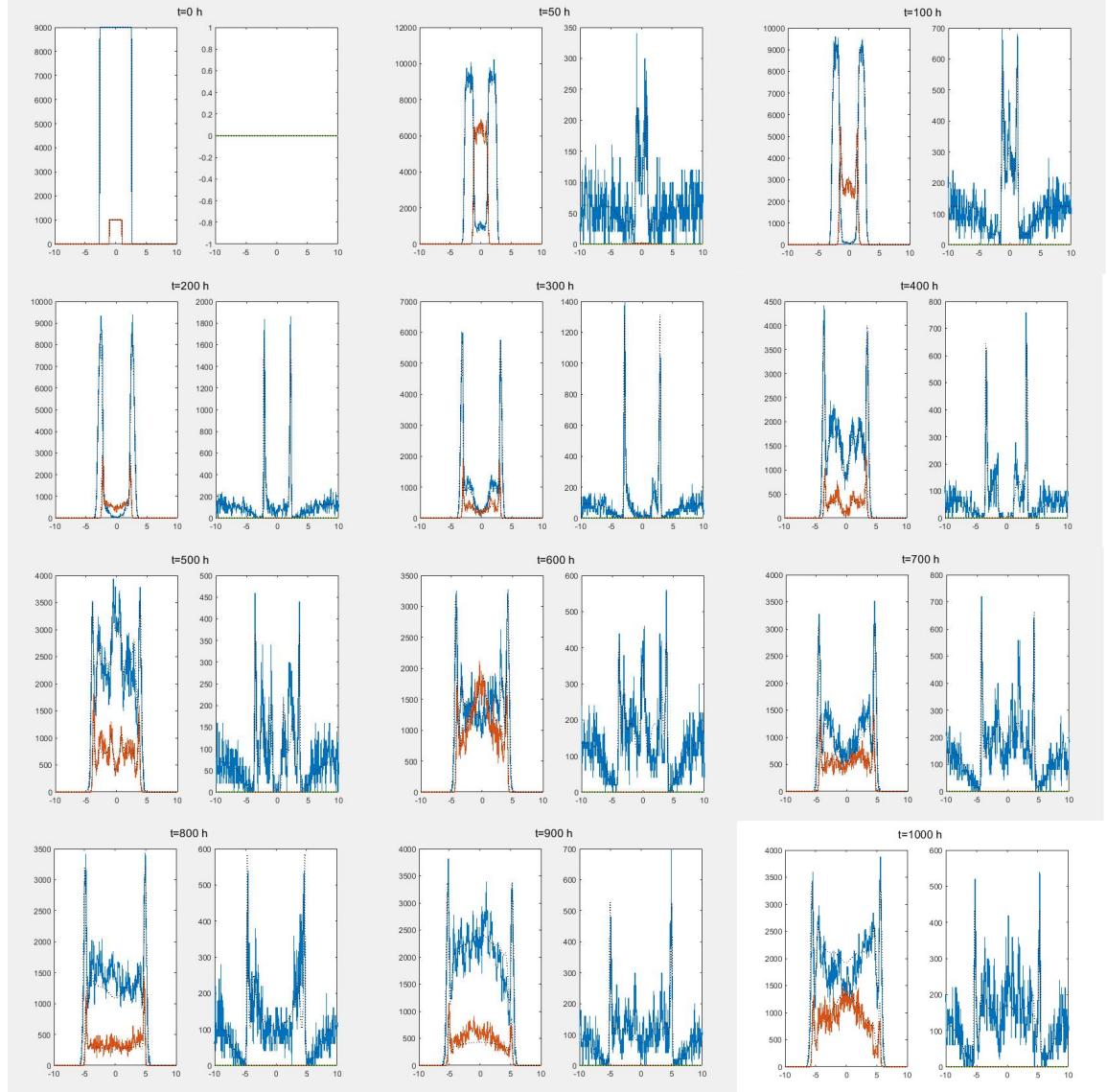


Figura 9.1. Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica.

Nella [Figura 9.1](#) è riportata la dinamica spaziale dell'interazione tra viroterapia oncolitica e sistema immunitario (modello 1D). La sequenza mostra l'evoluzione spazio-temporale delle popolazioni cellulari e delle molecole coinvolte nel modello ibrido discreto-continuo dell'interazione tra cellule tumorali, virus oncolitici e sistema immunitario, implementato nel file `c_agents_immune_oned.m`. Il dominio simulato è monodimensionale e rappresenta una sezione idealizzata di tessuto tumorale con simmetria radiale. Nella parte sinistra di ciascun frame sono riportate le distribuzioni spaziali delle **cellule tumorali non infette** (U , curva blu) e **cellule tumorali infette** da virus oncolitici (I , curva rossa), sia nel modello discreto (linee piene) sia nel modello continuo (linee tratteggiate nere). Si osserva l'iniziale propagazione delle cellule infette nel tessuto tumorale e la successiva interazione con il sistema immunitario. Nella parte destra di ciascun frame sono visualizzate le distribuzioni delle **cellule immunitarie** (curve blu) e della concentrazione del **chemoattrattante** (curva scalata per chiarezza). Anche in questo caso, sono rappresentate sia le popolazioni discrete (modello agent-based) sia le corrispondenti densità continue (modello PDE). Il video permette di osservare in tempo reale l'**infiltrazione progressiva del sistema immunitario** nello spazio tumorale in risposta alla produzione locale di chemoattrattante da parte delle cellule infette. L'attività citotossica delle cellule T comporta una diminuzione delle popolazioni tumorali (soprattutto infette), evidenziando le dinamiche competitive tra la diffusione virale e la risposta immunitaria. In particolare, la distribuzione spaziale dell'infezione si contrae nel tempo a causa dell'efficacia crescente della componente immunitaria. Questa visualizzazione mette in luce la complessità dell'interazione tra i meccanismi terapeutici (virus oncolitici) e le dinamiche endogene del sistema immunitario, mostrando come una risposta immunitaria troppo precoce o intensa possa limitare la diffusione virale e compromettere l'efficacia della viroterapia. Il confronto con le soluzioni del modello continuo evidenzia una buona coerenza qualitativa, pur con divergenze in termini di estinzione locale e fluttuazioni stocastiche non catturate dal modello deterministico.

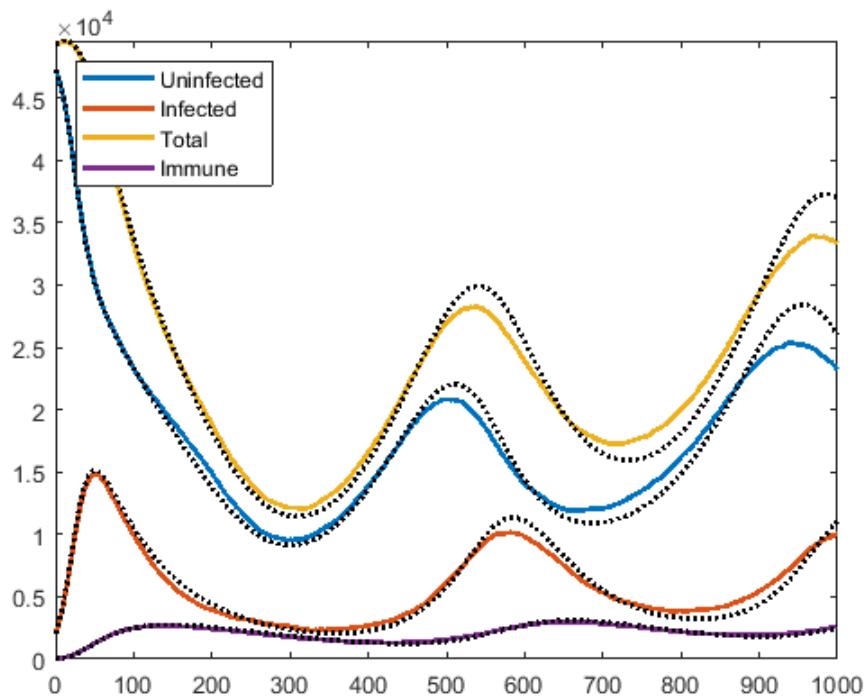


Figura 9.2. Andamento temporale globale delle popolazioni cellulari in presenza di terapia vironcolitica.

Nella [Figura 9.2](#) è riportato l'andamento temporale delle popolazioni cellulari nel modello discreto e continuo. Grafico comparativo delle dinamiche temporali delle popolazioni cellulari simulate con il modello discreto agent-based (linee colorate continue) e con il modello continuo a derivate parziali (linee tratteggiate nere).

Vengono mostrate le seguenti quantità: cellule tumorali non infette (*Uninfected*, curva blu), cellule tumorali infette da virus oncolitici (*Infected*, curva rossa), somma delle due popolazioni tumorali (*Total*, curva gialla), e cellule immunitarie (*Immune*, curva viola). I dati discreti sono ottenuti aggregando spazialmente il numero di agenti in ciascuna categoria ad ogni istante intero, mentre le controparti continue derivano dall'integrazione numerica del sistema di equazioni alle derivate parziali (PDE) implementato nel file `c_pde_immune_oned.m`. Si osserva un'evidente coerenza qualitativa tra i due approcci: entrambe le simulazioni mostrano un andamento oscillatorio delle popolazioni tumorali, con una prima fase di rapida riduzione seguita da fasi di ripresa parziale e nuove decrescite. Questo comportamento riflette le dinamiche cicliche dell'interazione fra infezione virale e risposta immunitaria, interpretabili matematicamente come manifestazioni di biforazioni di Hopf, come descritto nella sezione 3.3 di [1] (come riportato anche in [2,3,4]). Le popolazioni infette (*Infected*) mostrano picchi anticipatori rispetto alle cellule immunitarie, in quanto inducono la produzione del chemoattrattante e quindi il reclutamento delle cellule T. Le discrepanze quantitative fra i modelli (maggiore attenuazione delle oscillazioni nel caso continuo) derivano dalla natura deterministica del modello PDE, che non cattura gli effetti stocastici e l'estinzione locale osservabili nel modello agent-based. La curva totale (*Total*) evidenzia come il carico tumorale complessivo venga modulato dalla sovrapposizione fra espansione virale e citotossicità immunitaria, sottolineando l'importanza della sincronizzazione tra viroterapia e risposta immune per massimizzare l'efficacia terapeutica.

Per chiarezza e completezza sono appena stati riportati gli output ([Figure 9.1 e 9.2](#)) del codice fornito dal Dr. David Morselli (codice originario fornito da quest'ultimo NON riportato nelle appendici, ma valgono i dati numerici riportati nella Tabella C.7 in appendice C ignorando w_{max}). *I riferimenti sono il modello ad agenti descritto nella sezione 7.1.1 ed il modello continuo della sezione 7.1.2, sistema (7.3).*

Capitolo 10

Modellizzazione dell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria nel contesto di viroterapia oncolitica: implementazione ibrida e analisi parametrica

*L'aspetto innovativo è di aver sviluppato una analisi sistematica di ostacoli immunitari in presenza di infezione virale, implementando scenari multipli e confrontando i risultati ottenuti nei diversi regimi di mobilità e vascolarizzazione; viene evidenziato l'impatto delle barriere microambientali sull'efficacia della viroterapia.*¹ Si ribadisce con fermezza e senza ambiguità che, nel Capitolo 10, l'introduzione dell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria è stata operata in modo intenzionale ed esclusivo sulla componente agent-based del modello ibrido. La parte continua del modello — ossia il campo chemoattrattante governato dalle equazioni alle derivate parziali (termini di diffusione, produzione, degradazione, condizioni al contorno e parametri associati) — è stata lasciata immutata rispetto alla formulazione e all'implementazione presentate nel Capitolo 9. In termini implementativi, si è quindi passati dal caso “presenza di infezione senza ostacolo” (Capitolo 9) al caso “presenza di infezione con ostacolo” (Capitolo 10) soltanto modificando le regole discreto-stocastiche che presidiano il comportamento degli agenti (meccanismi di ingresso/infiltrazione, vincoli spaziali, probabilità di movimento e interazione, parametri di esclusione) senza introdurre alcuna variazione nei termini PDE né nelle loro condizioni numeriche. Questa scelta metodologica è voluta e va sottolineata: mantenendo invariata la componente continua si ottiene una base macroscopica comune che consente un confronto diretto e non ambiguo fra gli scenari. Ne consegue che qualsiasi differenza osservata nelle dinamiche spaziali, nelle statistiche di popolazione o nelle metriche temporali tra Capitolo 9 e Capitolo 10 è imputabile in via esclusiva alle modifiche implementate a livello agent-based, e non a variazioni nel campo chimico o nelle sue dinamiche. Tale separazione netta dei livelli modellistici costituisce un disegno sperimentale controllato, finalizzato a isolare e mettere in luce l'effetto esclusivo dell'ostacolo microscopico sull'efficacia dell'infiltrazione immunitaria in presenza di infezione. Dal punto di vista tecnico, la non-alterazione della parte PDE comporta che l'adimensionalizzazione del chemoattrattante, i coefficienti di diffusione, i termini sorgente/recettore e le condizioni al contorno rimangano esattamente quelli documentati per il caso di riferimento (Capitolo 9). Le modifiche apportate alla componente agent-based sono pertanto circoscritte a: (i) regole di ingresso e permeabilità degli agenti attraverso zone ostacolate; (ii) vincoli spaziali locali che limitano l'occupabilità dei siti; (iii) variazioni delle probabilità stocastiche di movimento o di risposta

¹Per dettagli implementativi consultare i listati in 'Listings A.33, A.34, A.35, A.36, A.37, A.38, A.39, A.40, A.41, A.42, A.43, A.44, A.45' in appendice A.4, pseudocodici relativi in 'Listings B.33, B.34, B.35, B.36, B.37, B.38, B.39, B.40, B.41, B.42, B.43, B.44, B.45' in appendice B.4 e dati numerici in Tabella C.7 (considerare w_{max}) in appendice C. I codici in oggetto producono gli output riportati nelle [Figure 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7](#).

alle tracce chimiche; (iv) eventuali parametri di esclusione (esempi tipici: soglie di accesso, capacità massima locale). Tali interventi sono descritti nelle specifiche implementative e nei sorgenti allegati, così da garantire piena riproducibilità. Per trasparenza metodologica e correttezza interpretativa, è opportuno richiamare esplicitamente nel testo della tesi (e nella documentazione del codice) che il confronto **Capitolo 9 → Capitolo 10** è costruito su questa scelta implementativa: la componente continua è intenzionalmente invariata e le osservabili macroscopicamente rilevate riflettono quindi esclusivamente l'impatto dell'ostacolo a livello agent-based. Tale precisazione non solo rende incontrovertibile l'interpretazione causale dei risultati, ma facilita anche eventuali estensioni future (ad esempio, studi in cui si modifichino contestualmente la parte PDE per modellare alterazioni vascolari o cambiamenti nel campo chimico). Infine, si segnala con cautela che, benché questa strategia sia la più adeguata per isolare l'effetto microscopico dell'ostacolo, ogni inferenza quantitativa rispetto a dati sperimentali richiederà la stessa attenzione già adottata altrove: esplicita documentazione del fattore di normalizzazione del chemoattrattante, procedure di riscalamento verso unità dimensionali e, se necessario, analisi comparative in cui si esplori anche la possibilità di modificare la parte continua per testare ipotesi fisiologiche alternative.

10.1 Contesto scientifico e motivazione biologica

L'efficacia dell'immunoterapia antitumorale, così come della viroterapia oncolitica, è strettamente dipendente dalla capacità del sistema immunitario di **infiltrare il microambiente tumorale (TME)**. In molte neoplasie solide, l'infiltrazione dei linfociti T citotossici (CTL) è ostacolata da **barriere fisiche, densità tumorale elevata, ipossia locale o strutture stromali disorganizzate**, che determinano un microambiente "cold" o "immune-excluded".

Il lavoro riportato in [5,6,7] ha formalizzato matematicamente questo meccanismo, introducendo un modello ibrido discreto-continuo in cui la **mobilità dei linfociti T è inversamente proporzionale alla densità cellulare tumorale locale**, fino a essere completamente soppressa oltre una soglia critica. Tale comportamento è stato ripreso nel presente studio, al fine di indagare l'effetto quantitativo dell'introduzione di ostacoli alla migrazione immunitaria su un modello preesistente di viroterapia oncolitica.

10.2 Formalizzazione matematica del meccanismo di ostacolo

Nel quadro dell'approccio discreto, i T cells sono modellati come agenti mobili soggetti a **diffusione aleatoria e chemotassi** verso un campo di chemoattrattante $\phi(x, t)$. La novità introdotta consiste nella **dipendenza della mobilità da una funzione ostacolo $\psi(P(x, t))$** , dove $P(x, t) = U(x, t) + I(x, t)$ è la densità totale tumorale (cellule non infette U + infette I).

La mobilità locale dei T cells è modellata da:

$$\psi(P) = \max \left(0, 1 - \frac{P}{w_{max}} \right)$$

dove

- w_{max} è il parametro soglia che rappresenta la **capacità massima di penetrazione** in funzione della densità,
- per P maggiore od uguale a w_{max} la mobilità si annulla (blocco completo della migrazione),
- la diffusione e chemotassi sono scalate rispettivamente da $\theta\psi(P)$ e $\chi\psi(P)$.

Nel modello continuo, un effetto analogo è ottenuto attenuando i termini convettivi di chemotassi nei pressi di regioni ad alta densità tumorale, benché non esplicitamente implementato nel codice attuale.

10.3 Implementazione del codice MATLAB

L'intervento computazionale è stato realizzato nel file come modifica al codice originario. Le componenti principali dell'implementazione sono quelli riportate di seguito:

- **funzione di mobilità** (`passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m`) che sostituisce il modello base di movimento T cell, calcola la mobilità locale in funzione della densità tumorale e la mobilità è usata per scalare probabilità di movimento sinistro/destra/centrale;

- **inflow condizionato spazialmente** `inflow_masked.m` che limita l'ingresso di nuove cellule T a una porzione del dominio e dove una maschera binaria `mask` consente l'infiltrazione solo su una percentuale $\in (0,1]$ del dominio (per esempio 40%);
- **parametrizzazione modulare** nel quale Il parametro w_{max} è definito in `c_parameters_immune_oned.m` come frazione della capacità portante K .

I quattro scenari considerati sono: (i) $w_{max} = 0.8 K$, inflow sul 80% sinistro del dominio, (ii) $w_{max} = 0.6 K$, inflow sul 60% sinistro del dominio, (iii) $w_{max} = 0.4 K$, inflow sul 40% sinistro del dominio e (iv) $w_{max} = 0.2 K$, inflow sul 20% sinistro del dominio.

Scelte modellistiche – Esclusione della dinamica di pressione

Anche qui, come nei casi precedenti, è stata operata una formulazione selettiva della dinamica spaziale delle cellule tumorali. In particolare è stata deliberatamente esclusa la funzione responsabile della migrazione delle cellule tumorali in risposta al gradiente di pressione tissutale locale. Tale scelta è motivata dalla volontà di mantenere il modello il più possibile coerente con uno scenario biologico in cui il tumore si espande in modo passivo e non guidato da meccanismi meccanici attivi. In questo quadro, è sufficiente assumere un comportamento diffusivo aleatorio da parte delle cellule tumorali, modellato mediante una passeggiata simmetrica smorzata (`passeggiata_unod_smorzata.m`), che riflette un'espansione isotropa priva di direzionalità imposta. In termini computazionali, l'esclusione della dinamica di pressione consente inoltre una maggiore tracciabilità dei meccanismi immunologici isolati, facilitando l'analisi dei risultati e la successiva estensione verso modelli più complessi. La reintroduzione del movimento cellulare dovuto a pressione potrà essere considerata in futuri sviluppi del modello, qualora si voglia nuovamente descrivere in maniera più dettagliata l'interazione tra compressione meccanica, necrosi e stress tissutale, soprattutto in scenari ad alta densità cellulare.

Nel capitolo successivo ([Capitolo 11](#)) la dinamica di migrazione cellulare verrà riformulata in termini di moto guidato da pressione, in sostituzione della passeggiata simmetrica smorzata qui impiegata.

10.4 Effetti osservabili in simulazione

Le simulazioni condotte in regime 1D evidenziano comportamenti emergenti profondamente dipendenti da w_{max} e dalla frazione di dominio permeabile all'ingresso immunitario.

- *Scenario (i)*: l'ostacolo è quasi assente; i T cells si distribuiscono in modo efficace, portando a un controllo tumorale pressoché completo; l'infezione virale si propaga inizialmente, ma viene poi soppressa dalla risposta immunitaria.
- *Scenario (ii)*: inizia a manifestarsi un rallentamento dell'infiltrazione; i T cells impiegano più tempo per raggiungere il centro tumorale; il picco di popolazione infetta persiste più a lungo; l'azione citotossica è parzialmente compromessa.
- *Scenario (iii)*: l'infiltrazione diventa significativamente ostacolata; l'efficacia immunitaria è fortemente localizzata alla periferia, generando un tumore “immune-excluded”; la viroterapia riesce solo parzialmente a compensare l'inadeguatezza immunitaria.
- *Scenario (iv)*: l'ostacolo è dominante; i T cells restano confinati ai bordi del dominio e la diffusione è pressoché nulla; si osserva una proliferazione tumorale persistente e un'infezione virale abortiva; questo scenario riproduce un **tumore freddo**.

10.5 Analisi del parametro w_{max} e dell'inflow: interpretazione biologica

Il parametro w_{max} agisce come un regolatore di soglia per la penetrazione immunitaria. Esso può essere interpretato biologicamente come un indicatore di: **compressibilità del tessuto tumorale**, **presenza di barriere stromali**, **resistenza meccanica alla migrazione cellulare**, **influenza dell'ipossia o dell'architettura vascolare**. Una riduzione di w_{max} equivale ad aumentare la “rigidità immunologica” del tumore, ostacolando l'azione terapeutica. L'inflow condizionato, invece, rappresenta l'**accessibilità vascolare del tessuto tumorale**. Limitare la regione di ingresso a una frazione del dominio simula una **vascolarizzazione periferica disomogenea**, caratteristica di molti tumori solidi. I due parametri agiscono in sinergia: un basso w_{max} combinato con un inflow ristretto amplifica drasticamente l'esclusione immunitaria.

10.6 Risultati e conclusioni

L'integrazione del meccanismo di ostacolo all'infiltrazione immunitaria nel contesto di un modello ibrido di viroterapia ha permesso di simulare con precisione scenari clinicamente rilevanti. Le modifiche apportate al codice MATLAB risultano in **piena conformità** con il framework di [5,6,7] e permettono un'esplorazione realistica del continuum tra **tumori "hot"** e **tumori "cold"**. L'analisi dei parametri w_{max} e dell'inflow suggerisce che esiste una soglia critica oltre la quale l'immunoterapia (e per estensione, la viroterapia) **fallisce** a causa dell'impossibilità fisica di accesso. La strategia computazionale adottata permette inoltre un confronto quantitativo e visivo tra diverse configurazioni tumorali, aprendo la strada a studi futuri su **strategie di "riprogrammazione del microambiente"** per migliorare l'accesso immunitario.

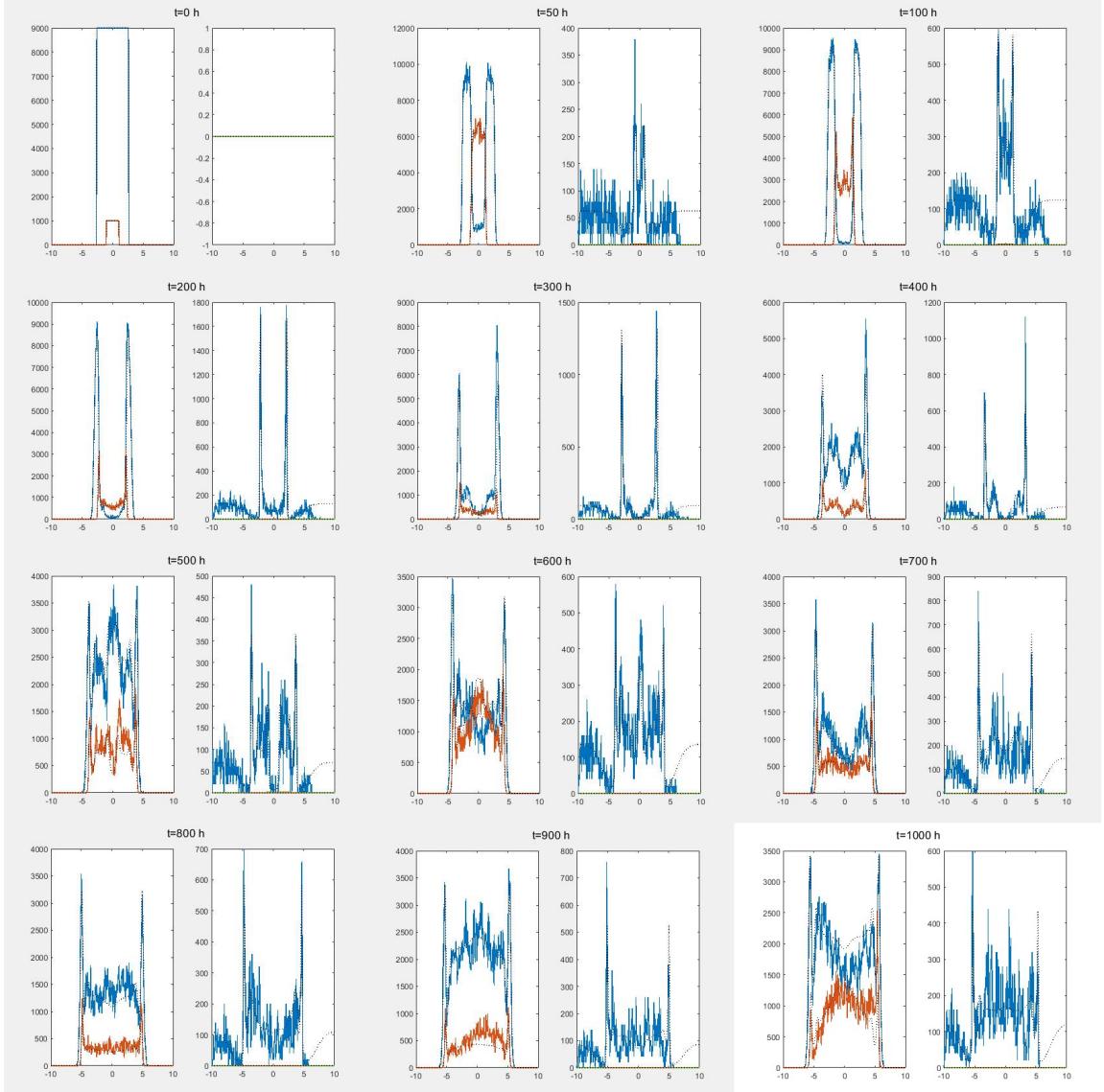


Figura 10.1. Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.8K$ ed inflow all' 80% sinistro.

La [Figura 10.1](#) mostra l’evoluzione spazio-temporale delle popolazioni tumorali, immunitarie e del campo chemoattrattante nel caso $w_{\max} = 0.8K$ e inflow all’80% del dominio sinistro. Viene illustrata l’evoluzione dinamica lungo un dominio spaziale monodimensionale delle principali popolazioni cellulari coinvolte nel modello ibrido discreto-continuo: cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette da virus oncolitici (curva rossa), cellule T citotossiche, e concentrazione del chemoattrattante (curva opportunamente scalata). Il confronto è effettuato tra le simulazioni agent-based (linee colorate continue) e le corrispondenti soluzioni del modello PDE (*sulla quale non è stato volutamente implementato l’ostacolo all’infiltazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo, linee tratteggiate nere*). Le simulazioni sono state condotte con $w_{\max} = 0.8K$ e inflow immunitario limitato all’80% sinistro del dominio spaziale. Per $t = 0 [h]$ il dominio iniziale presenta una distribuzione localizzata di cellule tumorali infette (regione centrale) e non infette (regione periferica). Le cellule T sono assenti, così come il chemoattrattante. L’infezione è inizialmente confinata. Per $t = 10 – 30 [h]$ la diffusione virale comincia ad alterare il bilancio tra cellule infette e non infette. Le cellule infette rilasciano chemoattrattante, che si accumula nella regione centrale. Le prime cellule T iniziano a infiltrare il dominio da sinistra, guidate dal gradiente chimico. Per $t = 40 – 60 [h]$ l’infiltazione immunitaria si intensifica. Le cellule T raggiungono il nucleo infetto del tumore, e comincia l’uccisione delle cellule tumorali, sia infette che non infette. Il campo di chemoattrattante si amplia, riflettendo la produzione da entrambe le popolazioni tumorali. Le cellule infette mostrano un primo declino. Per $t = 70 – 100 [h]$ si osserva un’efficace risposta immunitaria. La distribuzione spaziale delle cellule T si stabilizza in una regione centrale più ampia. Le cellule infette sono significativamente ridotte, mentre le cellule non infette continuano a subire l’azione combinata del virus e delle T cells. Per $t = 200 [h]$ le cellule infette sono pressoché eradicate. Le cellule T dominano il centro del dominio, ma iniziano a decrescere in assenza di stimoli infettivi. Le cellule tumorali non infette persistono marginalmente. Per $t = 300 – 500 [h]$ si assiste a una parziale ripopolazione del dominio da parte delle cellule tumorali non infette. Le cellule T si contraggono ulteriormente per apoptosis programmata e mancanza di richiamo antigenico. Il chemoattrattante diminuisce. Per $t = 600 – 800 [h]$ un nuovo equilibrio dinamico emerge: le cellule tumorali non infette mostrano una lenta crescita, mentre le popolazioni immunitarie si stabilizzano su livelli minimi. Il sistema entra in una fase di controllo sub-ottimale. Per $t = 900 – 1000 [h]$ il carico tumorale aumenta gradualmente, ma la risposta immunitaria è in grado di contenere l’espansione completa. Il profilo suggerisce una convivenza forzata tra sistema tumorale e immunitario, in equilibrio instabile. Il comportamento osservato in questo scenario rappresenta una condizione prossima al **controllo tumorale efficace**, grazie a una penetrazione immunitaria facilitata (valore elevato di w_{\max}) e a una buona distribuzione vascolare iniziale. La presenza di oscillazioni lievi nel tempo riflette l’interazione ciclica tra infezione, risposta immunitaria e ripopolazione tumorale, in accordo con le dinamiche descritte nel capitolo 3 di [1] (e in [2,3,4]). Il comportamento **transitorio con eradicazione parziale** seguito da **quasi-recupero tumorale** è previsto dal modello, specie in condizioni senza reinoculazione virale.

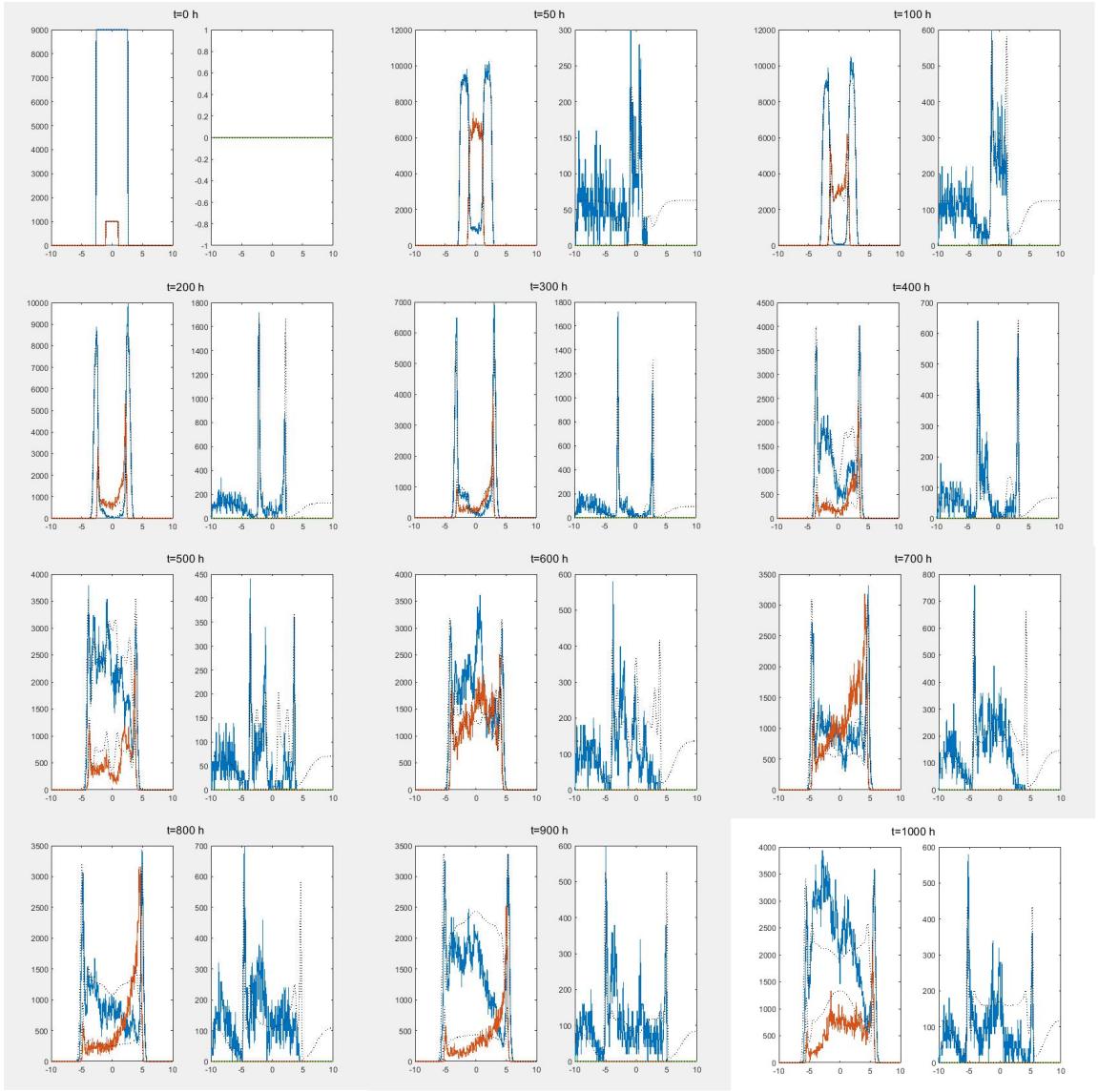


Figura 10.2. Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro.

La [Figura 10.2](#) mostra la dinamica spaziale delle popolazioni cellulari e del campo di chemoattrattante nel caso $w_{\max} = 0.6 K$ e inflow immunitario limitato al 60% del dominio. La figura mostra l’evoluzione spazio-temporale delle quattro componenti fondamentali del modello ibrido discreto-continuo per la viroterapia oncolitica con risposta immunitaria: cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette (curva rossa), cellule T citotossiche, e campo di chemoattrattante (curva scalata). Le simulazioni agent-based (linee continue) sono affiancate dai profili del modello continuo (*sulla quale non è stato volutamente implementato l’ostacolo all’infiltazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo, linee tratteggiate nere*) per confronto qualitativo e quantitativo. Per $t = 0 [h]$ il sistema è inizializzato con un nucleo centrale di cellule infette circondato da cellule tumorali non infette. Le cellule T sono assenti. La concentrazione di chemoattrattante è nulla. Per $t = 10 - 30 [h]$ le cellule infette iniziano a produrre chemoattrattante, il cui gradiente attira le prime cellule T dal margine sinistro del dominio (60% di inflow). Tuttavia, la mobilità immunitaria inizia già ad essere modulata negativamente dalla densità tumorale, data la soglia $w_{\max} = 0.6 K$. Per $t = 40 - 60 [h]$ le cellule T penetrano nel dominio tumorale, ma la progressione è rallentata. Il confronto con il caso $w_{\max} = 0.8 K$ rivela un’infiltazione meno omogenea e più periferica. L’attività citotossica riduce la popolazione infetta, ma più lentamente. Per $t = 70 - 100 [h]$ l’accumulo di chemoattrattante è marcato, ma il blocco parziale del movimento T impedisce un pieno accesso al centro tumorale. Le cellule tumorali infette sopravvivono più a lungo, favorendo una fase estesa di replicazione virale. Per $t = 200 [h]$ si osserva una prima riduzione significativa delle cellule infette, ma la risposta immunitaria risulta localizzata ai bordi. L’attività citotossica è meno efficiente nelle regioni centrali a più alta densità tumorale. Per $t = 300 - 400 [h]$ si evidenzia un rebound delle cellule tumorali non infette. Le cellule T non riescono a contrastare efficacemente la ripopolazione tumorale, e la concentrazione di chemoattrattante comincia a diminuire. Per $t = 500 - 700 [h]$ il sistema entra in un regime oscillatorio debole, con alternanza di fasi di riduzione parziale del tumore e successive ricrescite. La presenza dell’ostacolo alla mobilità immunitaria genera un **fenotipo "immune-altered"**, in cui la penetrazione T è incompleta. Per $t = 800 - 1000 [h]$ le cellule tumorali non infette recuperano significativamente territorio. Le cellule T restano prevalentemente confinate alla porzione sinistra del dominio. La risposta immunitaria diventa inefficace nel contenere l’espansione tumorale. Il comportamento complessivo di questo scenario riflette una transizione verso condizioni di **esclusione immunitaria parziale**, causata da una soglia di mobilità intermedia $w_{\max} = 0.6 K$ e da un inflow vascolare moderatamente ridotto. Sebbene la viroterapia inizialmente induca una significativa attivazione immunitaria, l’ostacolo alla penetrazione compromette la capacità del sistema immunitario di raggiungere le zone centrali ad alta densità tumorale. Questo porta a una risposta solo parzialmente efficace, con il sistema che non riesce a stabilizzarsi in uno stato di controllo duraturo. Il confronto con il modello continuo mostra coerenza qualitativa, ma differenze quantitative nei tempi e nelle intensità dei picchi, dovute all’assenza di eventi stocastici (per esempio estinzione locale, fluttuazioni di densità). Questo rende l’agent-based model particolarmente informativo per lo studio di effetti di esclusione spaziale e transizione a regimi immunsoppressi. A $w_{\max} = 0.6 K$, il movimento T è già fortemente inibito in presenza di densità tumorali superiori al 60% della capacità portante. Questo limita l’infiltazione proprio nei punti dove sarebbe più necessaria (*effetto dell’ostacolo*). La *distribuzione T cells* è asimmetrica, concentrata nella porzione sinistra del dominio (a causa del 60% di inflow), portando a **asimmetrie funzionali** nel contenimento tumorale.

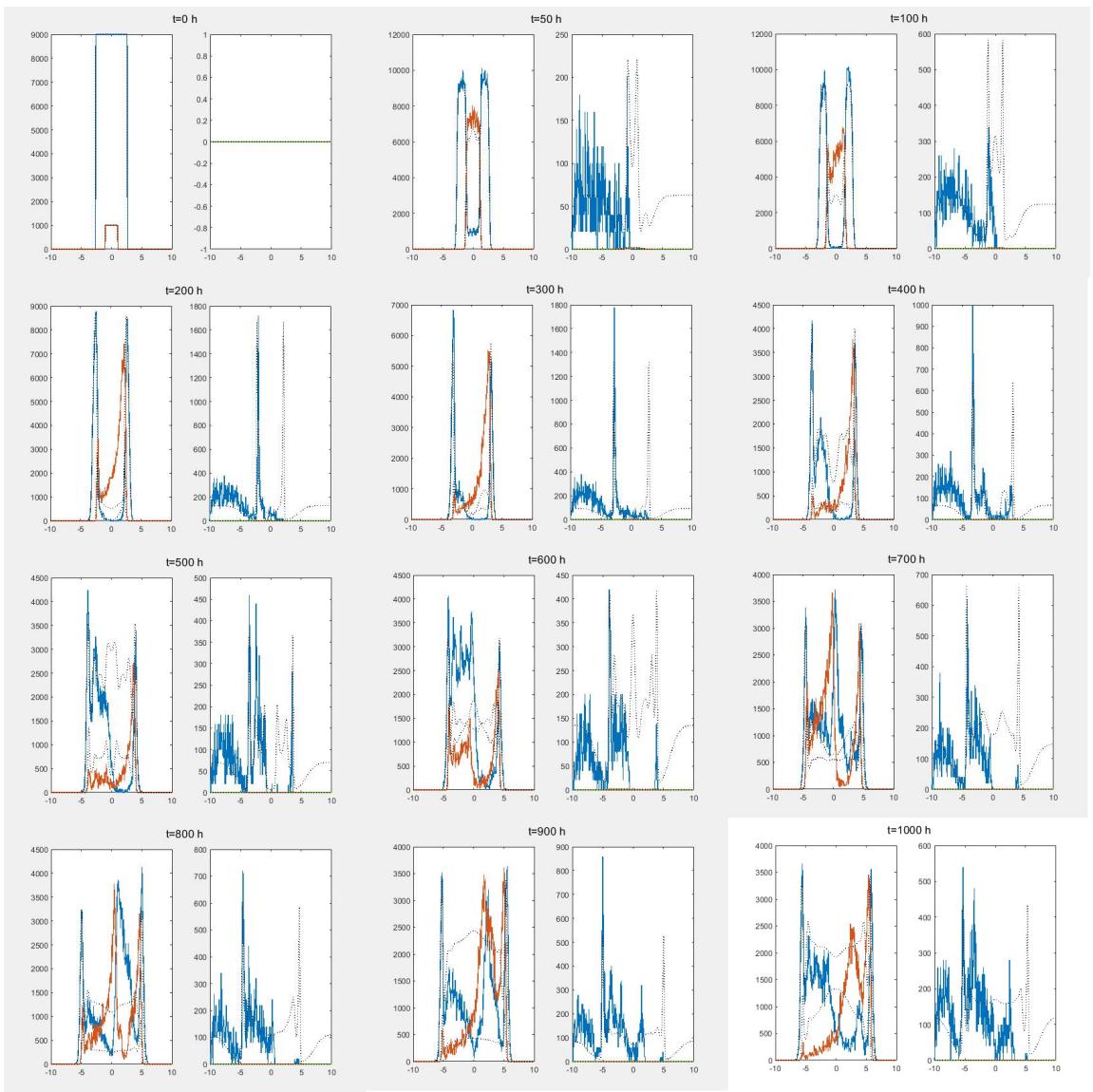


Figura 10.3. Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro.

Nella [Figura 10.3](#) è riportata la dinamica spazio-temporale delle popolazioni tumorali, immunitarie e del chemoattrattante nel caso $w_{\max} = 0.4K$ e inflow immunitario sul 40% del dominio sinistro. La sequenza mostra l’evoluzione spaziale, lungo un dominio monodimensionale, delle principali componenti del modello ibrido viro-immunoterapico: cellule tumorali non infette (blu), infette (rosso), cellule T citotossiche e concentrazione del chemoattrattante (scalata per chiarezza). Ogni curva è tracciata sia per il modello discreto agent-based (linee colorate continue) sia per il modello continuo PDE (*sulla quale non è stato volutamente implementato l’ostacolo all’infiltazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo, linee tratteggiate nere*). I parametri impostati in questa simulazione (ostacolo severo con $w_{\max} = 0.4K$, ingresso immunitario limitato al 40% del dominio sinistro) configurano un **microambiente tumorale scarsamente accessibile al sistema immunitario**, con condizioni tipiche dei tumori immuno-esclusi. Per $t = 0 [h]$ il tumore è composto da cellule non infette periferiche e infette centralmente. Le cellule T sono assenti, e non è presente chemoattrattante. Per $t = 10 - 30 [h]$ l’infezione si propaga, generando un nucleo centrale infetto e inducendo la secrezione di chemoattrattante. Le cellule T iniziano a infiltrare il dominio da sinistra, ma la loro progressione è **fortemente ostacolata** dalla densità tumorale (il valore di w_{\max} è tale da azzerare la mobilità in molte regioni). Per $t = 40 - 60 [h]$ il gradiente di chemoattrattante si estende verso il centro, ma le cellule T restano confinate nella porzione sinistra del dominio. La zona tumorale centrale rimane inaccessibile, e la popolazione infetta continua a proliferare. Per $t = 70 - 100 [h]$ si verifica un tentativo di contenimento immunitario alla periferia del tumore. Tuttavia, il centro del dominio resta immunologicamente ignorato. L’infezione si espande lateralmente, spostando la produzione di chemoattrattante ma senza effetto significativo sull’infiltazione T. Per $t = 200 - 300 [h]$ la popolazione tumorale infetta raggiunge un massimo. Le cellule T, incapaci di oltrepassare le barriere di densità, si distribuiscono in prossimità dell’ingresso vascolare. Il chemoattrattante mostra accumulo periferico, segno del fallimento della diffusione centrale. Per $t = 400 - 600 [h]$ il sistema entra in una fase di **dominanza tumorale**. Le cellule T mostrano una progressiva riduzione per apoptosi da depravazione antigenica. L’infezione permane, e il tumore continua a espandersi. Per $t = 700 - 1000 [h]$ si assiste a un equilibrio patologico: le cellule tumorali infette e non infette convivono in una struttura spaziale non uniformemente attaccata dal sistema immunitario. L’attività T si concentra nelle regioni marginali, ma è ormai **inefficace nel modulare il carico tumorale globale**. Questo scenario rappresenta in modo realistico una condizione di **tumore immune-excluded**, come definita nella classificazione proposta da [\[5,6,7\]](#). L’ostacolo alla mobilità cellulare indotto da un valore basso di w_{\max} , combinato con un inflow limitato, impedisce alle cellule T di penetrare nelle aree centrali ad alta densità tumorale, dove sarebbe richiesta la massima attività effettoria. L’**infiltrazione T è localizzata**: la penetrazione è bloccata meccanicamente (via w_{\max}) e spazialmente (inflow 40%). Le **cellule infette sopravvivono più a lungo** generando chemoattrattante che non riesce a reclutare T cells in modo efficace. Il caso rispecchia una condizione clinica reale di tumore in cui l’immunoterapia ha scarsa efficacia per cause strutturali. Il modello discreto rappresenta adeguatamente le limitazioni meccaniche locali, da cui il valore aggiunto dell’approccio ABM.

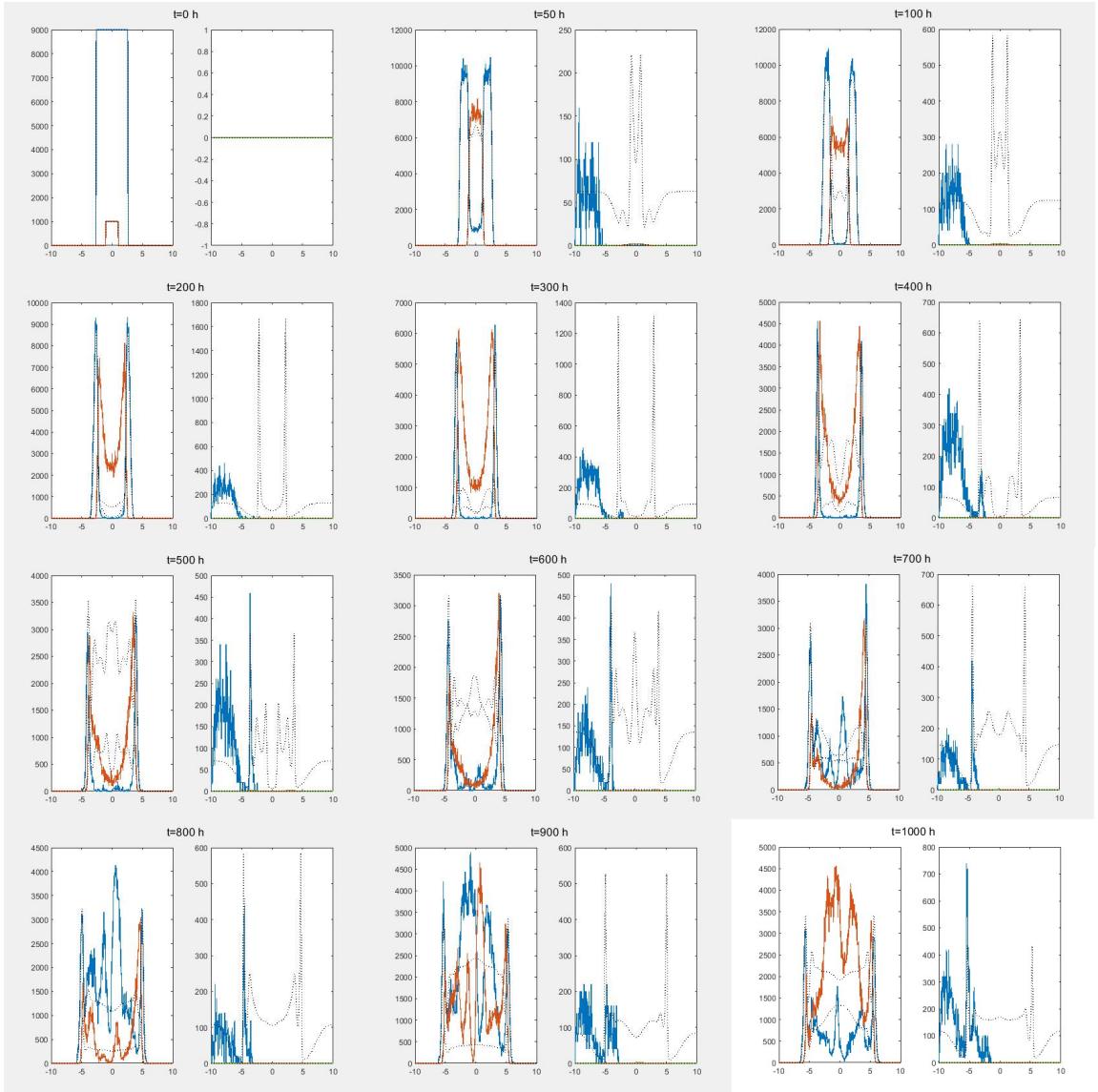


Figura 10.4. Andamento cellule tumorali infette e non vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.

Nella [Figura 10.4](#) viene riportata la dinamica spazio-temporale delle popolazioni tumorali, immunitarie e del campo chemoattrattante nel caso di ostacolo immunitario estremo ($w_{\max} = 0.2 K$) e inflow limitato al 20% del dominio. La sequenza mostra l’evoluzione spazio-temporale delle quattro principali entità del modello ibrido discreto-continuo di interazione viro-immunitaria: cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette da virus oncolitici (curva rossa), cellule T citotossiche, e concentrazione del chemoattrattante. Le curve continue rappresentano le simulazioni agent-based, mentre le corrispondenti tratteggiate nere derivano dal sistema di equazioni alle derivate parziali (*dove non è stato volutamente implementato l’ostacolo all’infiltazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*). Questo scenario, caratterizzato da un valore estremamente basso di soglia alla mobilità immunitaria ($w_{\max} = 0.2 K$) e da un inflow severamente ristretto al solo 20% sinistro del dominio, simula condizioni di **massima esclusione immunitaria**: infiltrazione inibita, accesso vascolare ridotto e barriera fisica tissutale molto marcata. Per $t = 0 [h]$ le cellule tumorali non infette sono distribuite simmetricamente, mentre un nucleo infetto è presente centralmente; assenza totale di cellule immunitarie e di chemoattrattante. Per $t = 10 – 30 [h]$ l’infezione inizia a diffondersi localmente. Le cellule infette producono chemoattrattante, ma la sua diffusione è ancora limitata. Alcune cellule T iniziano a infiltrare da sinistra, ma rimangono **localizzate in una ristretta regione periferica**, a causa sia dell’inflow limitato che dell’inibizione della mobilità indotta dalla densità tumorale. Per $t = 40 – 70 [h]$ l’infiltazione immunitaria è praticamente bloccata; il gradiente di chemoattrattante si estende senza che le cellule T riescano a seguirlo. Le cellule tumorali infette si espandono lateralmente, mentre il centro rimane completamente protetto dall’infiltazione. Per $t = 80 – 100 [h]$ le cellule T risultano inefficaci: si accumulano in prossimità del confine sinistro, ma non riescono ad oltrepassare la barriera meccanica imposta da $w_{\max} = 0.2 K$. Il sistema entra in una fase di espansione tumorale incontrollata. Per $t = 200 – 400 [h]$ il carico tumorale raggiunge valori elevati. Le cellule infette dominano il dominio, ma iniziano a ridursi spontaneamente per esaurimento del substrato. Le cellule T sono sparse, non operative, con distribuzione statica e densità minima. Per $t = 500 – 700 [h]$ si osserva un temporaneo plateau delle popolazioni tumorali. Le cellule immunitarie si riducono progressivamente per apoptosi indotta da depravazione di stimolo antigenico. Per $t = 800 – 1000 [h]$ il tumore si stabilizza in una configurazione altamente densa. Le cellule infette e non infette coesistono, mentre il sistema immunitario è praticamente assente. Il chemoattrattante, ormai non più prodotto attivamente, si azzera. Questo comportamento corrisponde a uno stato patologico avanzato classificabile come **tumore completamente immuno-escluso**, in cui l’attività delle cellule T è completamente soppressa. La simulazione mette in luce il fallimento sinergico della viroterapia e dell’immunoterapia in condizioni di microambiente ostile: il virus non riesce a propagarsi oltre le prime fasi, e l’infiltazione T è azzerrata. Questo scenario riflette le difficoltà cliniche osservate in neoplasie altamente stromali o fibrotiche, in cui la penetrazione delle terapie cellulari risulta fisicamente impedita. L’**infiltazione T è assente**: le cellule T **non riescono a penetrare** le zone centrali tumorali (caso estremo di inefficacia immunoterapica). La **persistenza virale è breve**: senza l’aiuto immunitario, la viroterapia **non si autosostiene** (l’infezione non prolifera abbastanza a lungo); la rappresentazione agent-based è **essenziale** in questo regime.

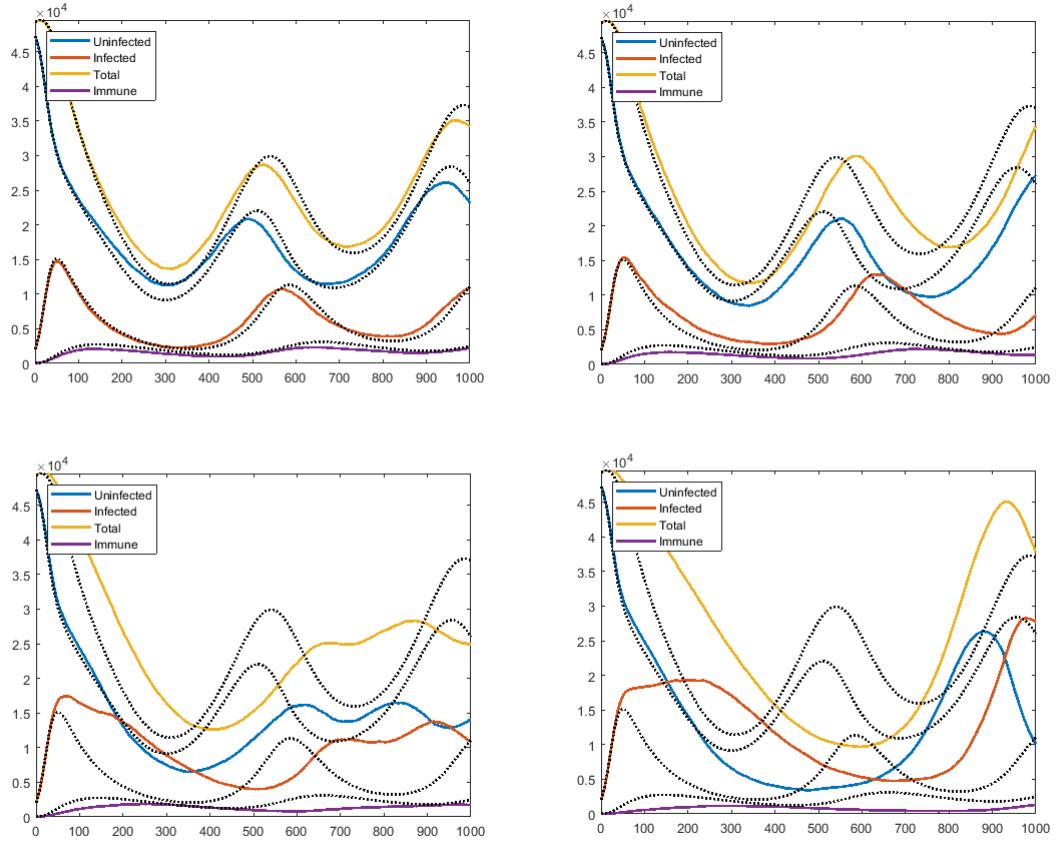


Figura 10.5. Evoluzione temporale del numero di cellule tumorali infette, di cellule tumorali non infette, di cellule tumorali totali (infette + non infette), di cellule T citotossiche in un modello ibrido discreto-continuo caso per caso. In alto a sinistra per $w_{max} = 0.8 K$ ed inflow all'80% sinistro, in alto a destra per $w_{max} = 0.6 K$ ed inflow al 60% sinistro, in basso a sinistra per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow al 40% sinistro, in basso a destra per $w_{max} = 0.2 K$ ed inflow al 20% sinistro.

In alto a sinistra nella Figura 10.5 abbiamo l'andamento temporale delle principali popolazioni cellulari nel caso $w_{max} = 0.8 K$ e inflow immunitario su 80% del dominio. Il grafico mostra l'evoluzione nel tempo (0 – 1000 [h]) delle popolazioni cellulari coinvolte nella dinamica viro-immunoterapica: cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette da virus oncolitici (curva rossa), cellule tumorali totali (somma delle precedenti, curva gialla) e cellule immunitarie T citotossiche (curva viola). Le linee colorate continue rappresentano le simulazioni ottenute con modello agent-based discreto, mentre le corrispondenti linee tratteggiate nere rappresentano la soluzione del modello continuo a derivate parziali (*PDE*, sulla quale non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo). L'andamento evidenzia un'evoluzione oscillatoria regolare delle popolazioni tumorali, dovuta all'interazione ciclica tra infezione virale, risposta immunitaria e ripopolazione neoplastica. Dopo un'iniziale diminuzione del carico tumorale ($t = 0 – 200 [h]$), corrispondente alla diffusione del virus e alla prima risposta immunitaria, si osservano più cicli di crescita e decrescita modulati dall'efficacia immunitaria e dalla disponibilità di substrato infettabile. Le cellule infette (rossa) mostrano picchi anticipati rispetto alla risposta immunitaria (viola), coerentemente con la produzione indotta di chemoattrattante che media il reclutamento dei linfociti T. I cicli successivi indicano fasi di parziale ricrescita tumorale, sempre seguite da fasi

di contenimento, senza mai giungere a un'eradicazione completa. Il valore elevato di $w_{\max} = 0.8 K$ consente un'infiltrazione efficace dei linfociti T nel tessuto tumorale, evitando scenari di esclusione immunitaria. L'inflow sull'80% del dominio garantisce inoltre una distribuzione spaziale omogenea dei punti di ingresso immunitario, riproducendo condizioni favorevoli al controllo terapeutico.

In alto a destra nella Figura 10.5 abbiamo l'evoluzione temporale delle popolazioni cellulari in presenza di ostacolo parziale all'infiltrazione immunitaria ($w_{\max} = 0.6 K$) e inflow limitato al 60% del dominio. Il grafico mostra l'andamento nel tempo (0–1000 [h]) delle principali popolazioni coinvolte nella dinamica viro-immunoterapica: cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette da virus oncolitici (curva rossa), somma delle due (curva gialla, rappresentante il carico tumorale totale), e cellule immunitarie T citotossiche (curva viola). Le linee colorate continue corrispondono alla simulazione discreta (modello agent-based), mentre le linee tratteggiate nere indicano la soluzione del modello continuo a derivate parziali (*PDE, sulla quale non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*). La dinamica osservata è caratterizzata da un ciclo persistente di attivazione immunitaria e parziale controllo tumorale, seguito da ricrescita. L'introduzione di una soglia di mobilità $w_{\max} = 0.6 K$ comporta una riduzione significativa della capacità di penetrazione delle cellule T in regioni ad alta densità tumorale, dando origine a un fenomeno di esclusione immunitaria parziale. L'inflow localizzato sul 60% sinistro del dominio limita ulteriormente l'omogeneità della risposta immunitaria, con infiltrazione asimmetrica. Nella **fase iniziale** (0–200 [h]) le cellule tumorali infette aumentano rapidamente, stimolando la produzione di chemoattrattante e il successivo reclutamento di cellule T. Tuttavia, l'infiltrazione è meno efficace rispetto al caso $w_{\max} = 0.8 K$, con una risposta immunitaria ritardata e attenuata. Nella **fase intermedia** (200–600 [h]) il sistema entra in un regime oscillatorio marcato. La popolazione infetta cresce e decresce ciclicamente, con picchi immunitari ritardati rispetto a quelli infettivi. La curva delle cellule tumorali totali presenta massimi progressivamente più ampi, indicando una perdita di efficacia della risposta immunitaria. Nella **fase avanzata** (600–1000 [h]) le oscillazioni si attenuano parzialmente, ma il carico tumorale si stabilizza su un livello superiore rispetto alle fasi precedenti. Le cellule immunitarie non riescono a penetrare adeguatamente il nucleo tumorale centrale, generando uno scenario di tipo “immune-excluded”. Il comportamento emergente di questo scenario corrisponde a una configurazione intermedia tra tumori “hot” e “cold”, coerente con la classificazione immunologica proposta da [5,6,7]. Le **cellule infette (rosso)** mostrano ampiezza oscillatoria significativa. Non vengono eradicate, ma subiscono episodi di contenimento immunitario. Per le **cellule immunitarie (viola)**: la risposta è **ritardata e limitata in ampiezza**, indicando un'**infiltrazione incompleta**, coerente con $w_{\max} = 0.6 K$. Il **comportamento oscillatorio** risulta interpretabile come manifestazione dinamica di una biforcazione di Hopf, già discussa nel capitolo 3 di [1] e in [2,3,4].

In basso a sinistra nella Figura 10.5 è riportato l'andamento temporale delle popolazioni cellulari nel caso $w_{\max} = 0.4 K$ e inflow immunitario sul 40% del dominio sinistro. Il grafico rappresenta l'evoluzione temporale (0–1000 [h]) delle popolazioni cellulari modellate nel sistema viro-immunoterapico: cellule tumorali non infette (blu), infette da virus oncolitici (rosso), somma delle due (giallo), e cellule T citotossiche (viola). Le linee colorate continue corrispondono alla simulazione discreta agent-based, mentre le linee tratteggiate nere indicano le soluzioni del modello continuo a derivate parziali (*sulla quale non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*). In questo scenario, caratterizzato da una **mobilità immunitaria severamente limitata** ($w_{\max} = 0.4 K$) e da un **inflow spazialmente ristretto** (solo il 40% sinistro del dominio), si osservano effetti significativi di esclusione immunitaria. Tali condizioni impediscono alle cellule T di penetrare adeguatamente il microambiente tumorale, in particolare le regioni centrali a più alta densità. Nella **fase iniziale** (0–200 [h]) la popolazione tumorale infetta cresce rapidamente, inducendo una modesta infiltrazione di cellule T nella porzione accessibile del dominio. Tuttavia, l'ostacolo alla mobilità impedisce una diffusione efficace. La popolazione non infetta decresce più lentamente rispetto ai casi con maggiore mobilità immunitaria. Nella **fase intermedia** (200–600 [h]) emergono oscillazioni irregolari nella popolazione tumorale totale e infetta. Le cellule T non riescono a mantenere un fronte immunitario efficace, portando a una ripresa tumorale. Il modello discreto evidenzia fluttuazioni spaziali e temporali che il modello continuo smussa. Nella **fase tardiva** (600–1000 [h]): si consolida uno stato di equilibrio patologico in cui la popolazione tumorale è elevata e quella immunitaria si stabilizza a livelli minimi. Le cellule infette persistono nel tempo, suggerendo una viroterapia inefficace in condizioni di esclusione immunitaria. In tale rappresentazione si sottolinea il valore dell'approccio stocastico nella rappresentazione di fenomeni emergenti legati alla **eterogeneità spaziale** e alla **barriera fisica all'infiltrazione immunitaria**. Questo comportamento è emblematico di un **tumore “immune-excluded”**, secondo la classificazione fatta in [5,6,7], e dimostra come parametri ambientali sfavorevoli possano compromettere radicalmente l'efficacia di strategie viro-immunoterapiche. Le **popolazioni tumorali** mostrano una **dinamica meno controllata**, con **ricrescita tumorale** non più efficacemente contenuta da virus o T cells. Le **cellule immunitarie**, pur presenti, non riescono a raggiungere le aree centrali (ostacolo meccanico) e **non**

scalano in quantità nel tempo. La **curva totale (gialla)** non decresce progressivamente, ma oscilla con una **tendenza alla ripresa**, confermando la perdita di controllo immunitario.

In basso a destra nella *Figura 10.5* abbiamo la dinamica temporale delle popolazioni cellulari nel caso $w_{\max} = 0.2 K$ e inflow immunitario sul 20% del dominio. Il grafico rappresenta l'evoluzione temporale (0 – 1000 [h]) delle popolazioni tumorali e immunitarie simulate in uno scenario di infiltrazione severamente ostacolata. Sono mostrate le curve relative alle cellule tumorali non infette (blu), infette (rosso), alla somma delle due (totale tumorale, giallo) e alle cellule T citotossiche (viola). Le linee continue colorate derivano dal modello discreto (agent-based), mentre le linee tratteggiate nere rappresentano le soluzioni del modello continuo a derivate parziali (*PDE*, sulla quale non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo). Questo caso corrisponde a una configurazione in cui la capacità delle cellule immunitarie di penetrare il microambiente tumorale è drasticamente limitata da due fattori: una soglia di mobilità molto bassa ($w_{\max} = 0.2 K$), che annulla il movimento T in presenza di densità tumorali anche moderate e un inflow immunitario localizzato a solo il 20% del dominio spaziale, che rappresenta una distribuzione vascolare periferica fortemente non uniforme. La dinamica temporale mostra un iniziale contenimento parziale dell'infezione ($t < 200 [h]$), seguito da una perdita progressiva del controllo immunitario. Per quanto concerne le **cellule infette (rosso)**, la loro popolazione si mantiene elevata per un lungo periodo, suggerendo che la viroterapia agisce solo parzialmente e senza il necessario supporto immunitario. Dopo un declino intermedio, esse riemergono fortemente nella fase terminale ($t > 800 [h]$). D'altro canto, le **cellule non infette (blu)** mostrano un comportamento non monotono. Dopo una fase iniziale di declino, ricrescono lentamente a causa dell'inefficienza immunitaria, fino a convergere verso la popolazione infetta nella fase terminale. Per quanto riguarda le **cellule totali (giallo)**: la curva gialla evidenzia una ripresa tumorale consistente dopo $t \approx 500 [h]$, riflettendo l'assenza di eradicazione. Questo è il segno distintivo di un sistema incapace di mantenere il controllo della massa tumorale. Inoltre, le **cellule immunitarie (viola)** mostrano un picco iniziale modesto, seguito da una decrescita quasi monotona. L'attività immunitaria si estingue a lungo termine per apoptosi da assenza di segnale antigenico o inibizione meccanica. La rappresentazione dell'effetto soglia sulla mobilità T, nel modello agent-based è implementato esplicitamente tramite la funzione $\psi(P) = \max(0, 1 - P/w_{\max})$. Nel complesso, questo grafico descrive un sistema biologico che evolve verso una **configurazione immuno-resistente**, caratterizzata da: persistenza tumorale a lungo termine, infiltrazione T fallimentare e inefficacia della combinazione viro-immunoterapica. Questa condizione riproduce fedelmente, in ambito simulativo, il comportamento dei tumori "immune-desert" o "immune-excluded", frequentemente osservati in situazioni cliniche caratterizzate da **fibrosi, necrosi centrale, o architettura stromale inibitori**, come discusso in [5,6,7]. Il basso inflow impedisce anche solo un'attivazione efficace del sistema T (**dinamica immunitaria piatta**). La ripresa simultanea delle cellule tumorali infette e non infette suggerisce **fallimento terapeutico globale (indicatore prognostico negativo)**.

Confronto sistematico tra i quattro scenari simulati di infiltrazione immunitaria

Per valutare in modo sistematico l'impatto della barriera immunitaria indotta dalla densità tumorale, sono stati simulati quattro scenari distinti, caratterizzati da valori decrescenti del parametro soglia di mobilità w_{\max} e da corrispondenti riduzioni nella porzione di dominio accessibile al reclutamento immunitario (inflow). Tali scenari, riassunti nella *Tabella 10.1*, coprono l'intero spettro fisiopatologico, dal tumore completamente "hot" a quello completamente "immune-desert".

Nel primo scenario ($w_{\max} = 0.8 K$, inflow 80%), le cellule T citotossiche riescono a penetrare efficacemente l'intero dominio tumorale, inclusa la regione centrale a più alta densità. Questo consente un'elevata efficacia terapeutica: l'infezione virale iniziale stimola una risposta immunitaria robusta, e l'interazione ciclica tra cellule infette e cellule T dà luogo a oscillazioni regolari che mantengono il carico tumorale sotto soglia. Si tratta del fenotipo immunologico più favorevole, coerente con un microambiente tumorale definibile come "hot".

Nel secondo scenario ($w_{\max} = 0.6 K$, inflow 60%), l'infiltrazione immunitaria è ancora possibile, ma avviene con ritardo e minore intensità. Le cellule T raggiungono in modo disomogeneo il tessuto tumorale, lasciando parzialmente scoperta la regione centrale. Il risultato è un contenimento tumorale incompleto, caratterizzato da oscillazioni marcate e da una progressiva ricostituzione del tumore nelle fasi di minima attività immunitaria. Questo quadro è coerente con un tumore "immune-altered", in cui la penetrazione T è ostacolata ma non completamente inibita.

Nel terzo scenario ($w_{\max} = 0.4 K$, inflow 40%), la capacità migratoria delle cellule T è drasticamente compromessa. Le cellule immunitarie restano confinate in prossimità dell'area vascolarizzata, e non riescono a oltrepassare le barriere di alta densità tumorale. Il centro tumorale diventa così una zona immunologicamente protetta, all'interno della quale l'infezione virale può diffondersi senza ostacoli. La risposta T si esaurisce progressivamente per apoptosi, e la terapia combinata fallisce nel controllare il tumore. Questo comportamento è

tipico di un fenotipo “immune-excluded”.

Infine, nel quarto scenario ($w_{\max} = 0.2K$, inflow 20%), si osserva il quadro più grave: la risposta immunitaria è virtualmente assente. Le cellule T non riescono né a entrare efficacemente nel dominio né a migrare oltre la soglia di densità minima. Il tumore proliferà indisturbato, e l’infezione virale si esaurisce rapidamente in assenza di un’efficace risposta immunitaria. Il microambiente simulato riproduce fedelmente le condizioni cliniche associate ai tumori “immune-desert”, in cui l’assenza di infiltrazione T è determinante per l’inefficacia terapeutica.

Nel complesso, i risultati evidenziano una chiara transizione da un regime terapeuticamente efficace a uno patologicamente resistente, regolata da due parametri chiave: la soglia di mobilità immunitaria w_{\max} e l’accessibilità vascolare (inflow). Entrambi agiscono sinergicamente nel modulare l’architettura dell’infiltrazione T e, di conseguenza, l’esito della terapia viro-immunologica. Questo studio conferma l’importanza di considerare barriere fisiche e topologiche nell’ottimizzazione dei protocolli terapeutici e nell’interpretazione delle risposte cliniche.

Divergenze tra modello agent-based e modello continuo nel regime di esclusione immunitaria

Nella presente sezione si ribadisce, con la massima chiarezza metodologica, che lo scenario analizzato in questo [Capitolo 10](#) (ossia il passaggio dal caso presenza di infezione senza ostacolo ([Capitolo 9](#)) al caso presenza di infezione con ostacolo) è stato realizzato **modificando unicamente la componente agent-based** del modello ibrido. La componente continua (PDE) è stata lasciata inalterata nella sua formulazione matematica, nei termini di diffusione, produzione e degradazione del chemoattrattante, nelle condizioni al contorno e nei parametri numerici: tale scelta implementativa è deliberata e ha lo scopo esplicito di isolare l’effetto microscopico dell’ostacolo dall’effetto macroscopico di una diversa dinamica chimica. Si richiama altresì l’attenzione sul fatto che la normalizzazione della variabile chemoattrattante è ereditata dal codice originario fornito dal Dr. Morselli (utilizzato per gli output di riferimento del [Capitolo 9](#)) e, pertanto, costituisce una convenzione strutturale delle implementazioni qui confrontate. Alla luce di queste premesse, le divergenze osservate tra l’evoluzione discreta (agent-based) e quella continua (PDE) nel regime di esclusione immunitaria vanno lette come conseguenza metodologica e fisico-matematica di fenomeni che la chiusura media non cattura pienamente. In particolare:

- **meccanismi microscopici non rappresentabili dalla media** (vincoli di occupabilità locale, esclusione spaziale, saturazione dei siti e regole stocastiche di ingresso possono generare blocchi locali o percorsi privilegiati per gli effettori immunitari che non si traducono in un semplice termine medio nel modello PDE);
- **transizioni indotte dal rumore e switching stocastico** (la presenza di fluttuazioni discreto-stocastiche può produrre switching tra regimi dinamici (per esempio fra penetrazione efficace e blocco persistente) che non appaiono negli autovalori lineari del modello continuo);
- **effetti di soglia fortemente non lineari** (parametri quali w_{\max} e la frazione di dominio soggetta a inflow determinano soglie locali oltre le quali la dinamica agent-level cambia qualitativamente; tali soglie possono non avere un corrispettivo continuo semplice e quindi portare a divergenze sistematiche);
- **dipendenza dalle condizioni locali e da effetti di frontiera discreti** (la struttura spaziale finita degli agenti e la topologia delle zone ostacolate possono introdurre anisotropie e percolazione che una descrizione continua liscia non riproduce fedelmente).

Queste considerazioni spiegano perché la divergenza documentata in questo capitolo non debba essere interpretata come un difetto dell’implementazione PDE, bensì come un’indicazione precisa dei limiti della riduzione mean-field in regimi caratterizzati da forte eterogeneità microscopica e da meccanismi di esclusione locale. Per rendere l’analisi quantitativamente robusta e riproducibile si raccomandano le seguenti procedure, da applicare sistematicamente nel confronto agent-based-PDE.

- **Conferma dell’invarianza PDE:** audit del codice per attestare formalmente che i termini PDE e i parametri associati non sono stati modificati tra i due scenari (si rinvia al codice sorgente utilizzato per il Capitolo 9 come riferimento).
- **Ensemble statistici per l’ABM:** esecuzione di un numero adeguato di realizzazioni stocastiche per stimare quantità di interesse con incertezza (media e intervallo di confidenza a livello desiderato).

- **Metriche di confronto ben definite:** misure come velocità di fronte (distribuzione empirica), profondità di penetrazione mediane, frazione di dominio infiltrata a tempo in un certo istante di tempo densità di equilibrio locali, e histogrammi di occupazione devono essere usate per caratterizzare la divergenza. I risultati vanno riportati come media \pm intervallo di confidenza e, ove appropriato, mediante distribuzioni empiriche.
- **Analisi di sensibilità:** sweep sistematici sui parametri agent-level critici (w_{max} , probabilità di ingresso, frazione di inflow) per delineare i regimi in cui la divergenza è più pronunciata; parallelamente, test di convergenza numerica per la PDE (refinement spaziale/temporale, verifica della stabilità numerica).
- **Documentazione della normalizzazione:** rendere esplicita nel testo e nei file di input il fattore di normalizzazione del chemoattrattante ereditato dal codice originale, in modo che la corrispondenza con scale dimensionali sperimentali sia immediatamente ricostruibile.

In conclusione, le divergenze tra modello agent-based e modello continuo osservate nel regime di esclusione immunitaria costituiscono un risultato metodologicamente significativo: esse evidenziano fenomeni microscopici (saturazione locale, esclusione spaziale, rumore indotto) che la descrizione continua non rende. Tale evidenza non indebolisce la validità del quadro ibrido, ma ne sottolinea invece la necessità di un approccio multi-livello per comprendere compiutamente i meccanismi che regolano l'efficacia dell'infiltrazione immunitaria in presenza di ostacoli locali.

Tabella 10.1. Confronto tra i quattro scenari simulati, al variare di w_{max} e dell'inflow immunitario.

Caso	w_{max}	Inflow	Infiltraz. T ²	Controllo tum.	Fenotipo
(1)	$0.8 K$	80%	Elevata	Quasi completo	Hot
(2)	$0.6 K$	60%	Moderata	Parziale	Immune-altered
(3)	$0.4 K$	40%	Limitata	Fallito	Immune-excluded
(4)	$0.2 K$	20%	Assente	Fallimento totale	Immune-desert

2

Variante con inflow destro: analisi comparativa e implicazioni biologiche

Nella presente sezione si riporta, in forma sintetica e cautelativa, l'analisi comparativa della simulazione in cui la sorgente di afflusso immunitario è stata traslata sul **40% destro** del dominio, mantenendo inalterati tutti i restanti parametri (in particolare $w_{max} = 0.4 K$) e il pannello in basso a sinistra della [Figura 10.5](#). Dal punto di vista spaziale, i profili agent-based e PDE risultano essenzialmente **specchiati** rispetto alla configurazione con inflow sinistro: i massimi locali della densità di cellule T e della concentrazione del chemoattrattante si concentrano sulla porzione laterale destra del dominio, mentre la morfologia complessiva della massa tumorale (comparto non infetto e infetto) conserva la stessa struttura qualitativa osservata nella configurazione originale. A livello dinamico, la variante con inflow destro non altera i meccanismi fondamentali indagati nel [Capitolo 10](#) (in particolare i processi di infezione, produzione di chemoattrattante e limitazione della mobilità T indotta dall'ostacolo w_{max}) ma introduce **modificazioni quantitative e transitorie** nei tempi di interazione tra immunità e comparto infetto. Nelle realizzazioni stocastiche si riscontrano talvolta ritardi nella fase iniziale di contenimento dell'infezione e variazioni modeste nell'ampiezza dei picchi di I, riconducibili alla distanza spaziale tra la sorgente di T e il nucleo infetto: quando la sorgente è lateralizzata sul lato opposto rispetto al nucleo di cellule infette, la penetrazione efficace delle T nelle regioni centrali avviene con tempistiche leggermente più lunghe, permettendo un'estensione transitoria dell'infezione che si traduce in differenze osservabili nelle curve temporali (pannello inferiore sinistro di [Figura 10.5](#)). Tali effetti sono più evidenti nelle realizzazioni agent-based, dove le fluttuazioni discrete e i fenomeni soglia-dipendenti (mobilità ridotta per P maggiore o circa uguale w_{max}) amplificano le assimmetrie spaziali. Da un punto di vista interpretativo e applicativo, la variante con inflow destro è spesso **più aderente a condizioni sperimentali e anatomiche realistiche** qualora il reclutamento linfocitario o il sito di somministrazione siano lateralizzati (ad esempio per presenza di

²**Infiltraz. T:** grado di penetrazione delle cellule T nel dominio tumorale.

Controllo tum.: capacità della risposta viro-immunitaria di contenere la massa tumorale.

Fenotipo: classificazione del microambiente immunologico secondo [5,6,7].

un plesso vascolare predominante, un sito di inoculo locale o la prossimità di un linfonodo drenante). Modellare l'afflusso come una fonte localizzata e lateralizzata aumenta la plausibilità spaziale delle simulazioni quando si intenda confrontare i risultati con immagini istologiche o con dati sperimentali in cui la vascolarizzazione non è simmetrica. Per garantire piena trasparenza interpretativa si raccomanda di: (i) esplicitare la posizione della sorgente (sinistra vs destra) nelle didascalie delle figure, (ii) includere (nel materiale supplementare o nelle figure comparative) la versione specchiata dei profili principali, e (iii) qualora si desideri una validazione quantitativa, integrare l'analisi con misure numeriche (tempi di picco, ampiezza massima di I, velocità di avanzamento dei fronti) e con test statistici su un campione di realizzazioni agent-based. In conclusione, la traslazione dell'inflow al 40% destro non modifica la sintesi concettuale del [Capitolo 10](#), ma fornisce una rappresentazione spaziale alternativa e spesso più pertinente per il confronto con dati sperimentali lateralizzati; le differenze osservate sono principalmente di natura quantitativa e transitoria e sottolineano l'importanza di specificare la collocazione della sorgente nel riportare e interpretare i risultati. Per far sì che l'inflow delle cellule T avvenga a destra invece che a sinistra, è necessario modificare una sola riga nel file `c_agents_immune_oned.m`; in particolare è necessario sostituire

```
1 mask(1:round(0.4 * length(mask))) = 1;
```

con

```
1 mask(end - round(0.4 * length(mask)) + 1:end) = 1;
```

. Di seguito vengono riportate le figure riguardo il caso specifico in esame.

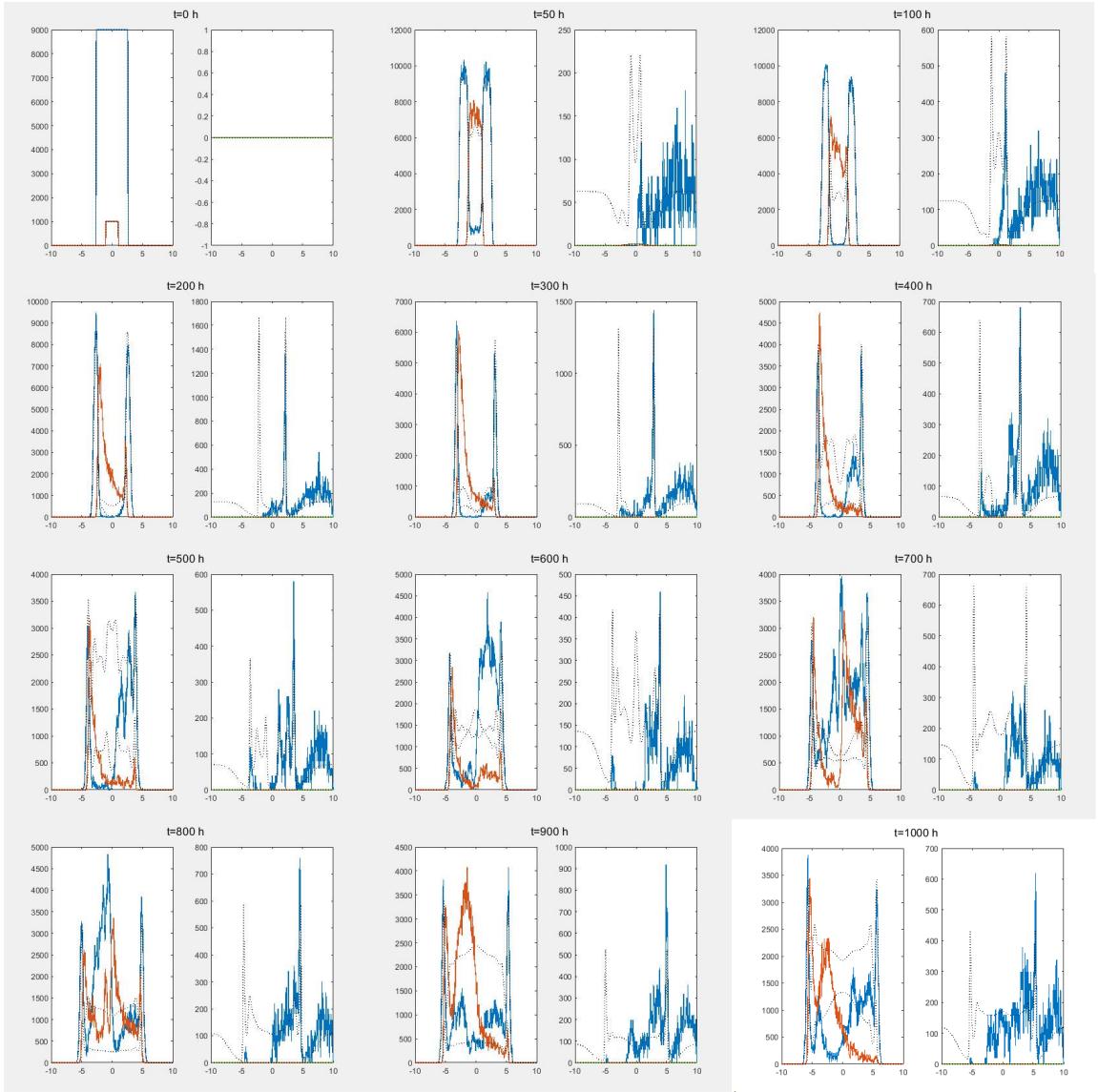


Figura 10.6. Andamento cellule tumorali non infette ed infette vs cellule T e sostanza chimica nel caso di $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40%.

La Figura 10.6 riporta la sequenza temporale dei profili spaziali ottenuti dal **modello ad agenti** nella configurazione in cui la sorgente di afflusso delle cellule T è collocata sul **40% destro del dominio**, mantenendo invariati tutti gli altri parametri e le condizioni iniziali della configurazione di riferimento con inflow sinistro. Le distribuzioni delle popolazioni non infette (U), infette (I), immunitarie (T) e della sostanza chimica attrattante (ϕ) sono presentate per tempi successivi, da $t = 0$ a $t = 1000 [h]$, e descrivono l’evoluzione congiunta dei processi di infezione, risposta immunitaria e diffusione chimica. Dal punto di vista **spaziale**, il sistema mostra una chiara **asimmetria** indotta dalla traslazione della sorgente immunitaria. Già nelle prime ore di simulazione, le cellule T si concentrano in prossimità del margine destro, generando un accumulo stabile di chemoattrattante nella stessa regione. L’infiltrazione immunitaria si propaga gradualmente verso il centro del dominio, mentre la densità di cellule infette risulta inizialmente più elevata sul lato opposto, dove l’azione citotossica è più tardiva. Si osservano inoltre oscillazioni locali e la formazione di **picchi multipli** di I , indice di un’infestazione spazialmente frammentata che tende ad auto-sostenersi nelle zone meno raggiunte dalle cellule T. A livello dinamico, la risposta immunitaria evidenzia un comportamento coerente con l’ostacolo all’infiltrazione ($w_{max} = 0.4 K$): le cellule T mostrano una mobilità ridotta nelle regioni ad alta densità tumorale e tendono a rimanere confinate nella fascia prossimale alla sorgente. Questo fenomeno determina una penetrazione lenta e disomogenea nel comparto infetto, con una fase iniziale caratterizzata da un incremento rapido di I , seguita da una riduzione parziale dovuta alla progressiva colonizzazione immunitaria del centro. Nei tempi più lunghi, il sistema tende verso uno stato metastabile in cui piccole isole di cellule infette persistono in regioni a bassa concentrazione di T , mentre le zone prossimali alla sorgente restano quasi completamente bonificate. La configurazione con inflow destro risulta, nel complesso, **speculare** a quella con inflow sinistro descritta in Figura 10.3, ma presenta **alcune differenze quantitative**: (i) una maggiore persistenza dell’infestazione nella metà sinistra del dominio, (ii) una più marcata frammentazione spaziale dei picchi di I e (iii) un ritardo temporale nell’interazione diretta tra T e il nucleo infetto iniziale. Questi elementi derivano dal maggiore cammino che le cellule immunitarie devono percorrere per raggiungere le regioni centrali e dal gradiente asimmetrico del chemoattrattante, che si forma prevalentemente sul lato destro. Dal punto di vista biologico, la configurazione con inflow destro può essere considerata più realistica e coerente con l’organizzazione anatomica del microambiente tumorale, poiché rappresenta scenari in cui il reclutamento linfocitario avviene a partire da un lato vascolarizzato o da un punto di ingresso localizzato (ad esempio un vaso sanguigno o linfatico principale). Tale lateralizzazione riflette condizioni frequentemente osservate nei tessuti reali, dove la distribuzione vascolare non è simmetrica e l’infiltrazione immunitaria risulta direzionale. La simulazione, pertanto, evidenzia come la posizione della sorgente influenzi significativamente la tempistica e l’efficacia del controllo immunitario, sottolineando l’importanza di considerare la topologia spaziale del microambiente nella modellazione dei processi di immuno-tumor-virus interaction. In sintesi, la variante con inflow destro mantiene l’architettura dinamica complessiva del modello, ma introduce un gradiente spaziale più realistico nell’infiltrazione delle cellule T e nella distribuzione dell’infestazione, offrendo una rappresentazione biologicamente più plausibile del comportamento del sistema immunitario in ambienti anisotropi o lateralizzati.

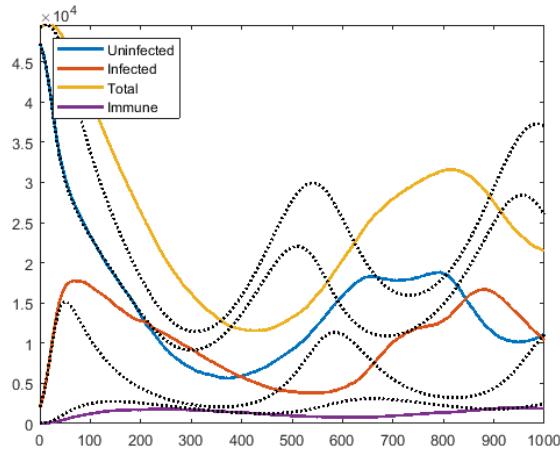


Figura 10.7. Evoluzione temporale del numero totale di cellule tumorali non infette (curva blu), cellule tumorali infette (curva rossa), cellule tumorali totali (infette e non infette insieme, curva gialla) e cellule T citotossiche (curva viola) in un modello ibrido discreto-continuo per $w_{max} = 0.4 K$ ed inflow (destro) al 40% .

La Figura 10.7 propone gli andamenti prodotte dal modello ad agenti, rappresentate dalle curve continue colorate (blu: cellule non infette U; arancio: cellule infette I; giallo: popolazione totale U+I; viola: cellule immunitarie T). Le osservazioni che seguono hanno carattere descrittivo e prudente e sono poste in relazione qualitativa con il pannello in basso a sinistra della Figura 10.5 (configurazione con inflow sinistro), considerato qui nella sola componente agent-based. Le traiettorie agent-based evidenziano un andamento a più fasi: una **fase iniziale di rapida riduzione** della popolazione non infetta U, accompagnata da un picco precoce di I e da un aumento iniziale, più contenuto, del comparto immunitario T; a questa segue una **fase di minimo** della massa tumorale complessiva, segnata da valori ridotti di U+I nell'intervallo delle poche centinaia di ore; infine, si osserva una **ripresa parziale e oscillatoria** delle popolazioni tumorali nella fase tardiva (da alcune centinaia fino a 1000 [h]). Il comparto immunitario aumenta in maniera graduale e rimane su livelli relativamente bassi rispetto alle popolazioni tumorali, coerentemente con un'affluenza limitata e localizzata. Rispetto alla controparte con inflow sinistro, la variante con inflow destro mostra due differenze sistematiche osservabili nelle realizzazioni agent-based.

- **Ritardo nella contenimento dell'infezione:** la posizione laterale della sorgente immunitaria determina un tempo di interazione più lungo tra T e il nucleo infetto localizzato centralmente; ciò si traduce in una fase iniziale in cui I rimane relativamente elevato più a lungo e nella formazione di picchi locali di infezione prima che la popolazione T riesca a penetrare efficacemente nelle regioni centrali.
- **Maggiore variabilità e rimbalzi tardivi:** la localizzazione dell'inflow sul lato destro favorisce la sopravvivenza di «isole» infette nelle regioni opposte, con conseguente comportamento oscillatorio e rimonte della popolazione totale U+I nella fase tardiva. In termini operativi, la ricrescita osservata dopo il minimo è più marcata e presenta una componente oscillatoria più pronunciata rispetto al caso sinistro, suggerendo una competizione spazialmente eterogenea tra diffusione/infezione e presenza immunitaria.

Questi andamenti sono coerenti con il meccanismo modellizzato: la mobilità delle cellule T è fortemente modulata dalla densità tumorale (soglia w_{max}), e una sorgente di T posta lateralmente richiede un percorso spaziale più lungo perché le cellule immunitarie raggiungano il nucleo infetto. Nel contesto discreto, la congiunzione di cammini lunghi, fluttuazioni stocastiche locali e soglia di mobilità genera condizioni favorevoli alla persistenza e alla frammentazione dell'infezione prima dell'instaurarsi di un controllo diffuso. Dal punto di vista biologico, la dinamica agent-based osservata per l'inflow destro mette in rilievo come la **topologia dell'ingresso linfocitario** influisca sui tempi di contenimento e sulla probabilità di persistenza locale dell'infezione. Scenari in cui il reclutamento T è lateralizzato (per esempio in presenza di una vascolarizzazione asimmetrica o di un sito di somministrazione localizzato) possono manifestare proprio i ritardi e le rimonte tumorali qui documentate: ciò sottolinea la necessità di considerare la geometria vascolare e la posizione della sorgente immunitaria quando si cerca di prevedere o manipolare esiti terapeutici.

Capitolo 11

Viroterapia oncolitica con ostacolo all’infiltrazione immunitaria e dinamica tumorale guidata da pressione

*L’aspetto innovativo è quello di aver introdotto una nuova estensione del modello, includendo la dinamica tumorale guidata da pressione e con una formulazione di tipo Fisher-pressure, integrata in una architettura ibrida agent-based/PDE; il caso in questione risulta quello più vicino alla realtà biologica rispetto ai casi presi in esame precedentemente.*¹ Nel presente Capitolo 11 si è mantenuta la medesima strategia implementativa adottata nei capitoli precedenti dedicati all’introduzione dell’ostacolo all’infiltrazione immunitaria: l’intervento è stato effettuato esclusivamente sulla componente agent-based del modello ibrido, lasciando del tutto invariata la parte continua descritta dalle equazioni alle derivate parziali (PDE). In altre parole, il campo chemoattrattante, i relativi termini di diffusione, produzione e degradazione, nonché le condizioni al contorno e i parametri associati, sono rimasti identici a quelli impiegati nello scenario di riferimento corrispondente, mentre l’ostacolo è stato introdotto unicamente attraverso modifiche delle regole discrete che governano il comportamento e la mobilità degli agenti immunitari. Questa scelta, metodologicamente coerente con i Capitoli 6 e 10, è volta a garantire un confronto diretto e privo di ambiguità tra gli scenari simulativi: qualsiasi differenza osservata nelle configurazioni spaziali, nelle dinamiche temporali o nelle distribuzioni di densità è imputabile esclusivamente all’effetto microscopico dell’ostacolo agent-level, e non a variazioni nella descrizione continua del sistema. Tale coerenza strutturale assicura la tracciabilità dei risultati e rafforza la validità interpretativa delle analisi comparative condotte in questo capitolo.

11.1 Contesto scientifico e obiettivi

Il nuovo codice implementa un modello ibrido agente-PDE per la viroterapia oncolitica in presenza di un ostacolo meccanico-strutturale all’infiltrazione dei linfociti T. La novità principale, rispetto alla versione precedente, è l’introduzione coerente di (i) una **migrazione tumorale guidata da pressione** nella parte agent-based e (ii) di una **dinamica PDE “tipo Fisher con pressione”** integrata tramite uno schema **upwind** dedicato. Queste scelte avvicinano la rappresentazione computazionale a scenari biologici ad **alta densità cellulare**, in cui lo stress meccanico e la compressione tissutale modulano tanto l’espansione del tumore quanto la penetrazione immune.

¹Per dettagli implementativi consultare i listati in ’Listings A.46, A.47, A.48, A.49, A.50, A.51, A.52, A.53, A.54, A.55, A.56, A.57, A.58, A.59’ in appendice A.5, pseudocodici relativi in ’Listings B.46, B.47, B.48, B.49, B.50, B.51, B.52, B.53, B.54, B.55, B.56, B.57, B.58, B.59’ in appendice B.5 e dati numerici in Tabella C.7 (considerare w_{max}) in appendice C. I codici in oggetto producono gli output relativamente alle *Figure 11.1, 11.2, 11.3, 11.4*.

11.2 Architettura del modello e organizzazione del codice

Il framework rimane ibrido ².

- **Agenti** per cellule tumorali non infette U, infette I, T-cell Z, e campo chemoattrattante C su griglia 1D con passo δ e τ . Le inizializzazioni delle densità iniziali, del vessel e della **maschera di inflow** (abilitata sul 40% sinistro del dominio) sono in `c_agents_immune_oned.m`.
- **PDE** per u , i , z , ϕ su griglia con passo dx , dt , con diffusione/upwind pressure-driven per u , i , chemotassi/diffusione per z e diffusione/reazione per ϕ in `c_pde_immune_oned.m`.
- Parametri biologici e numerici sono in `c_parameters_immune_oned.m`; il parametro chiave w_{max} controlla l'ostacolo all'infiltrazione T.
- La produzione di video e grafici aggregati è in `c_video_oned_immune.m` e `c_video.m`.

11.3 Formalizzazione matematica delle dinamiche

11.3.1 Parte agent-based

(a) Migrazione tumorale guidata da pressione (novità rispetto ai casi precedenti)

La passeggiata aleatoria simmetrica “smorzata” è stata sostituita da una **passeggiata unidimensionale a gradiente di pressione** `passeggiata_unod_pressione.m`. Per ogni nodo interno x_j le probabilità di spostamento sinistra/destra sono

$$p_{j \rightarrow j-1} = \frac{\theta}{2} \frac{(P_j - P_{j-1})_+}{K}, \quad p_{j \rightarrow j+1} = \frac{\theta}{2} \frac{(P_j - P_{j+1})_+}{K},$$

con $P = \min(K, U + I)$ pressione locale, θ mobilità massima e K capacità portante; al bordo si usano condizioni riflettenti. L'implementazione usa `subplus` per la selezione del verso upwind rispetto al **gradiente di pressione**.

(b) Movimento T con ostacolo all'infiltrazione (come nel modello ostacolo)

Le T-cell si muovono per **diffusione + chemotassi** verso ϕ , ma la **mobilità** è attenuata dall'**ostacolo**:

$$\psi(x) = \max\left(0, 1 - \frac{P(x)}{w_{max}}\right),$$

così che, in regioni ad alta densità tumorale P , la migrazione T si **annulla** oltre la soglia w_{max} . Questa logica è implementata in `passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m`, con chemotassi proporzionale a χ e normalizzazione su ϕ^* .

²Riferimenti al codice (principali punti chiave):

- `c_agents_immune_oned.m` (loop, pressione, inflow mascherato, orchestrazione);
- `passeggiata_unod_pressione.m` (migrazione tumorale a pressione);
- `passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m` (mobilità T con ostacolo);
- `nascitamorte_pressione.m`, `infezione_dued.m`, `T_kill.m`, `dinamicac_unod.m`;
- `c_pde_immune_oned.m` (chiamate upwind, reazioni);
- `update_tumor_pde_pressure.m` (schema upwind + logistica);
- `c_parameters_immune_oned.m` (parametri chiave, w_{max});
- `c_video_oned_immune.m`, `c_video.m` (diagnostiche).

(c) Inflow T mascherato e reazioni

- **Inflow:** ingresso stocastico di T limitato alla **maschera** (40% sinistro), tramite `inflow_masked.m`, con tasso proporzionale alla **massa infetta** ΣI .
- **Crescita/morte sotto pressione** per tumorali e T: `nascitamorte_pressione.m` applica nascite logistiche e **decimazione dei surplus** quando $P > K$, rispettando la precedenza nascite —> morti (“muoiono anche i neonati”).
- **Infezione e killing immune:** `infezione_dued.m` e `T_kill.m` traducono il contagio e la citotossicità come processi binomiali locali (soggetti a cap probabilistico).
- **Chemoattrattante:** `dinamicac_unod.m` combina diffusione, produzione da I e U (pesi α_ϕ, γ_ϕ), saturazione a ϕ^* e decadimento q_ϕ , con bordi di Neumann.

Queste operazioni sono orchestrate nel **loop agenti** di `c_agents_immune_oned.m`, dove P è ricalcolata ad ogni passo e passa sia alla migrazione tumorale (nuova) sia alla mobilità T (ostacolo).

11.3.2 Parte PDE (integrazione “tipo Fisher pressure”, novità)

Per u e i si usa `update_tumor_pde_pressure.m`, che esegue:

- **flusso upwind** (coerente con pressione/gradiente di densità)

$$F_u = -D \frac{u_{j+1} - u_j}{dx}, \quad u^{n+1} = u^n + \frac{dt}{dx} (F_{u,j-1/2} - F_{u,j+1/2}),$$

con **Neumann** ai bordi;

- **reazione**, ossia crescita logistica $pu(1 - u/K)$ (per u) mentre per i si pone $p = 0$.

Questa funzione è invocata in `c_pde_immune_oned.m` prima dei termini di reazione standard (infezione, killing, chemo, inflow). La componente immune PDE mantiene chemotassi-upwind e diffusione (z), mentre ϕ evolve per diffusione e reazioni locali.

11.4 Coerenza biologica e numerica

- **Ostacolo all’infiltrazione:** la legge di mobilità $\max(0,1 - P/w_{max})$ replica l'**attenuazione meccanica** della motilità T in regioni ad alta densità/pressione, coerente con l’idea di barriere stromali opressive tipiche del microambiente tumorale. L’implementazione è identica nella parte agent-based delle T ed è accoppiata alla pressione tumorale P ricalcolata dinamicamente.
- **Dinamica tumorale ad alta densità:** l’uso della **passeggiata a pressione** negli agenti e dello schema upwind nelle PDE evita artefatti diffusivi e smorzamenti non fisici dell’interfaccia, favorendo **fronti più ripidi** e una propagazione coerente con l’interpretazione di crowding/compattazione.
- **Consistenza ibrida:** l’orientamento **upwind** (agenti e PDE) rispetto al gradiente di pressione/densità rende le due descrizioni **concordi** nella selezione del verso del flusso; ciò migliora la comparabilità quantitativa tra somme agenti e integrali PDE.

11.5 Principali differenze rispetto al caso precedente

Migrazione tumorale (agenti)

- **Prima:** **passeggiata simmetrica smorzata** (`passeggiata_unod_smorzata.m`), moto isotropo privo di direzione imposta.
- **Ora:** **passeggiata a pressione** (`passeggiata_unod_pressione.m`), con probabilità direzionali **funzione del gradiente di P** e con riflessione ai bordi. Atteso **steepening del fronte** e riduzione della dispersione spurie in nicchie ad alta densità.

Dinamica tumorale (PDE)

- **Prima:** diffusione standard central-difference (FTCS) per u, i .
- **Ora:** operatore di **trasporto/diffusione upwind** con accoppiamento logistico via `update_tumor_pde_pressure.m` (integrazione della logica “`fisher_pressure`”), che rende la dinamica **monotona** e **stabile** verso shock numerici/overshoot.

Coerenza pressione-ostacolo

La precedente versione già attenuava la mobilità T via w_{max} , ma non modulava la **migrazione tumorale** con P ; ora **tumore e T “sentono” la stessa pressione**, migliorando il realismo dell’interazione **meccano-immunologica**.

Inflow T mascherato e chemo

Restano invariati nella filosofia, ma l’effetto netto è diverso perché il campo P , modificando la **propagazione del tumore**, ridefinisce nel tempo (i) le regioni di ostacolo alla penetrazione T e (ii) la **sorgente** di chemoattrattante (proporzionale a I e, in parte, a U).

11.6 Note implementative e scelte numeriche

- **Agenti:** uso sistematico di campionamenti binomiali/multinomiali per flussi discreti (migrazione, infusione, killing) e **Neumann riflettente** implicita alla frontiera (tanto per T quanto per tumorali); la pressione P è **clippata a K** per evitare probabilità negative e garantire $\psi \in [0,1]$.
- **PDE:** aggiornamento **split-step** (trasporto/diffusione \rightarrow reazione) con **upwind** nelle componenti guidate da gradiente; condizioni di **no-flux** e memorizzazione a tempi interi per confronto con agenti.
- **Parametri:** file dedicato centralizza $K, \chi, D_z, \alpha_\phi, \gamma_\phi, q_\phi, \beta, p$, oltre a w_{max} . Il valore di default $w_{max} = 0.4K$ impone un **cut-off severo** della motilità T già a densità sub-sature, coerente con un forte ostacolo stromale.

11.7 Implicazioni dinamiche attese e lettura comparativa

- **Struttura del fronte tumorale:** la pressione rende l’avanzamento **selettivo** (upwind), con **fronti più netti** e minor spillover in aree compresse, al contrario della diffusione isotropa smorzata. Ciò modifica le **finestre temporali e spaziali** in cui le T possono **raggiungere** la massa tumorale prima che l’ostacolo (alto P) ne **annulli** la mobilità.
- **Coppia infusione-chemo:** poiché I alimenta C , lo **shape** del fronte infetto – ora regolato da pressione – retroagisce sul **gradiente chemotattico** che attira T , con possibili transienti di **disaccoppiamento** (forte segnale chemio ma mobilità $T \approx 0$ in regioni crowding).
- **Confronto con la vecchia pipeline:** ci si attende maggiore **coerenza qualitativa** tra agenti e PDE sui profili globali (somma agenti vs integrali PDE), specialmente nelle fasi ad alta densità, dove l’upwind riduce gli artefatti di smoothing numerico tipici degli schemi centrali.

11.8 Validazione interna e diagnostiche

Il codice include routine di **visualizzazione comparata** (agenti vs PDE) per U, I, Z, C e video temporali per la dinamica 1D, utili per verificare (i) la persistenza del **no-flux** ai bordi, (ii) l’assenza di **NaN**, (iii) la coerenza tra **masse agenti** e **integrali PDE** in assenza di sorgenti/pozzi. Vedi `c_video_oned_immune.m` e `c_video.m`.

11.9 Risultati e conclusioni

L’aggiornamento realizza un’integrazione **concettualmente e numericamente coerente** tra: **ostacolo all’infiltazione T** (mobilità attenuata da P/w_{max}); **meccanica di espansione tumorale** (migrazione agent-based e trasporto PDE **orientati dal gradiente di pressione**).

Rispetto ai casi precedenti, il passaggio da una diffusione isotropa smorzata a una **migrazione/trasporto pressure-driven** rende il modello più **fedele** ai regimi ad alta densità e più **stable/monotono** sul lato PDE (schema upwind), preservando la struttura del fronte e il realismo dell’interazione **immuno-meccanica**. Le scelte implementative (**passeggiata_unod_pressure.m** negli agenti e **update_tumor_pde_pressure.m** nelle PDE) sono perfettamente **allineate e sinergiche**, e costituiscono la base metodologica per i confronti quantitativi e le analisi parametriche su w_{max} , inflow T e soglie di saturazione tissutale.

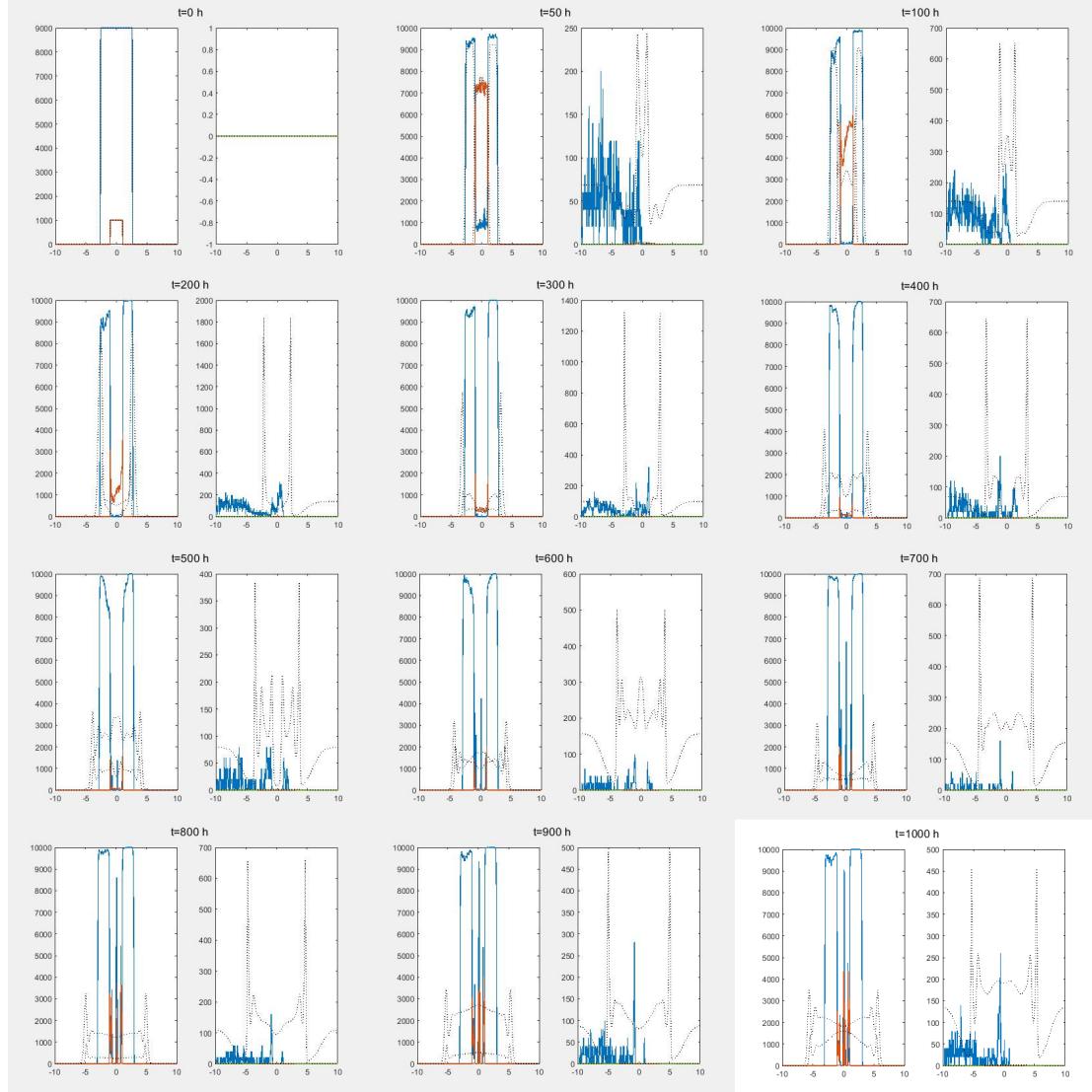


Figura 11.1. Evoluzione temporale della viroterapia con ostacolo all’infiltrazione e migrazione tumorale pressure-driven ($w_{max} = 0.4 K$; inflow T = 40% sinistro).

La [Figura 11.1](#) mostra, in dominio unidimensionale, l'evoluzione spaziale e temporale delle **cellule tumorali non infette U** e **infette I**, delle **cellule T Z** e del **chemoattrattante C**. La dinamica agent-based è accoppiata a una controparte PDE: nel pannello sinistro compaiono i profili di U e I (agenti) con le corrispondenti curve PDE; nel pannello destro compaiono Z e C (agenti) con le curve PDE (*si ricorda che, come nel Capitolo 6 e nel Capitolo 10, nel modello continuo, PDE, non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*). La **migrazione tumorale** negli agenti è **guidata da pressione** (passeggiata upwind rispetto al gradiente della pressione $P = \min(K, U+I)$), mentre per le PDE tumorali si usa un **aggiornamento upwind** coerente (schema “tipo Fisher con pressione”); la **motilità T** è attenuata dall'**ostacolo meccanico** secondo la legge $\psi(x) = \max(0, 1 - P(x)/w_{max})$ con $w_{max} = 0.4 K$. L'**inflow** di cellule T è **limitato al 40% sinistro del dominio**, per cui l'infiltrazione parte dal margine sinistro e compete con l'ostacolo indotto dalle alte densità tumorali. Per $t = 0 [h]$ abbiamo lo stato iniziale di riferimento; U occupa una regione più ampia, I è confinato in un nucleo centrale più stretto; Z è trascurabile sull'intero dominio; C è prossimo allo zero; il gradiente di pressione è massimo ai bordi della massa tumorale, prefigurando un avanzamento **pressure-driven** del fronte. Per $t = 10 [h]$ il fronte di U si addensa e si **irrobustisce** (steepening) per effetto del trasporto upwind indotto dalla pressione; I inizia ad ampliarsi localmente dove U è elevato (maggiore probabilità di contatto e infezione); nella porzione sinistra (zona di inflow) compaiono i primi ingressi di Z, attratti da un gradiente incipiente di C prodotto soprattutto da I. Per $t = 20 [h]$ il **gradiente di C** si accentua a ridosso della regione infetta; Z mostra un **fronte di penetrazione** dal margine sinistro verso il centro; tuttavia, in prossimità delle massime densità tumorali, P maggiore o circa uguale a $0.4 K$ e la mobilità T subisce una decisa **attenuazione** e si osserva accumulo di Z a monte dell'interfaccia tumore/stroma e un rallentamento dell'avanzamento chemotattico. Per $t = 30 [h]$ l'infezione avanza in modo più coeso (profilo di I più compatto) grazie alle collisioni facilitate nelle zone ad alta pressione; U prosegue l'espansione ma con **profilo ripido**; Z aumenta nella fascia di ingresso ma la penetrazione profonda resta **limitata** dall'ostacolo. Per $t = 40 [h]$ si osserva un **crescente disaccoppiamiento locale**: il segnale chemotattico C è forte dove I è elevato, ma proprio tali regioni sono quelle in cui P/w_{max} riduce la mobilità T quasi a zero e ne consegue un **plateau** di Z immediatamente a valle dell'inflow con lenta erosione dell'interfaccia. Per $t = 50 [h]$ la massa infetta I si estende marginalmente; la riduzione di U nelle zone più colpite dall'infezione allevia localmente la pressione e, di riflesso, **riapre piccoli varchi** alla migrazione T; l'effetto è visibile come **sbavature** (lingue) di Z che avanzano appena oltre la precedente barriera. Per $t = 60 [h]$ si consolida un **regime a due fronti**: (i) fronte tumorale U compatto, pressione elevata e propagazione relativamente efficiente; (ii) fronte di Z che avanza a **scatti**, modulato dal feed-back pressione-dipendente (appena $U+I$ cala, Z sfonda localmente); C mostra valori sostenuti nella regione infetta, stabilizzando il gradiente attrattivo. Per $t = 70 [h]$ l'infezione prosegue con **guadagni marginali**; il killing T su I è localmente attivo nelle aree dove la pressione è lievemente diminuita. Per $t = 80 [h]$ Z raggiunge una **nuova linea di equilibrio** contro l'ostacolo: la densità T cresce nel 40% sinistro fino a saturazione dell'inflow, ma l'ingresso in profondità resta moderato; C è ampio e relativamente liscio, sostenendo una chemotassi che tuttavia non può tradursi in migrazione efficace nelle zone a pressione elevata. Per $t = 90 [h]$ l'interfaccia U resta netta (effetto upwind); I si addensa vicino al massimo del gradiente di U, mantenendo elevata la produzione di C; Z continua una **infiltrazione “a gradini”**, avanzando soltanto dove la pressione si allenta per azione combinata di infezione e killing. Per $t = 100 [h]$ il quadro risulta **pre-asintotico**: l'espansione del tumore è meno diffusa e più **coerente** (fronte stretto), l'infezione permane ma con velocità ridotta, la risposta T è confinata ma non del tutto inefficace (micro-varchi oltre l'interfaccia). Per $t = 200 [h]$ vi è una stabilizzazione parziale: U e I tendono a un **equilibrio dinamico** in cui la somma $U+I$ resta alta ma con regioni localmente erose; Z mostra un **plateau** nel comparto di inflow e una penetrazione media limitata; C mantiene un profilo ampio, segno di continua produzione da I. Per $t = 300 [h]$ le **regioni di bilancio** tra infezione e killing T diventano più estese, ma l'ostacolo (soglia $0.4 K$) continua a regolamentare la profondità di penetrazione. La propagazione del fronte tumorale rimane **ordinata** e priva di oscillazioni spurie grazie allo schema upwind/P-driven. Per $t = 400 [h]$ l'aggregato tumorale mostra **fronte persistente**; I si distribuisce in una fascia intermedia con lieve arretramento dove l'attività T ha ridotto la pressione sotto soglia; Z penetra in maniera **selettiva**, seguendo canali a bassa pressione. Per $t = 500 [h]$ vi è un regime **quasi-stazionario**: variazioni lente in tutti i campi; l'asimmetria sinistra-destra (inflow solo a sinistra) permane ed è responsabile di un gradiente stabile di Z e, indirettamente, di un profilo inclinato in C. Per $t = 600 [h]$ si osserva un **rimodellamento fine** del bordo tumorale, ovvero piccole fluttuazioni agent-based (stocastiche). Il contributo di infezione continua ad alimentare C, mantenendo la chemoattrazione anche in assenza di profonda penetrazione T. Per $t = 700 [h]$ persistono **isole** in cui $P < w_{max}$ che consentono a Z di insinuarsi oltre l'interfaccia, ma l'effetto globale resta contenuto dal limite di inflow (40%) e dalla bassa soglia $w_{max} = 0.4 K$. Per $t = 800 [h]$ l'insieme U+I resta **consistente**; la pressione media nel bulk tumorale rimanemaggiore o circa uguale a $0.4 K$, confermando il ruolo dell'ostacolo come **determinante** della profondità di infiltrazione. La forma del fronte,

negli agenti, rimane ripida e stabile. Per $t = 900 [h]$ abbiamo ulteriore **convergenza lenta** verso lo stato asintotico: l'infezione non crolla, ma non dilaga; la risposta T è sostenuta vicino alla sorgente di inflow e **selettiva** in profondità, regolata dalla dinamica pressione-dipendente. Per $t = 1000 [h]$ il **regime è asintotico**: profili spaziali pressoché stazionari; il tumore mantiene un fronte netto; l'infezione persiste a livelli intermedi; Z è coscienzioso nel settore di inflow e **punta** oltre la barriera solo dove la pressione locale si è ridotta; C permane elevato nelle regioni con I , alimentando un gradiente attrattivo che, però, non può superare sistematicamente l'ostacolo imposto da w_{max} . Dal punto di vista della lettura incrociata e della coerenza numerica, si pone l'attenzione su due aspetti chiave.

- **Ruolo dell'ostacolo:** con $w_{max} = 0.4 K$ la **soglia è severa**, ossia gran parte del bulk tumorale costituisce area di **bassa mobilità T** , generando accumulo a monte e un'avanzata **a scatti** controllata dal rilascio locale di pressione a seguito di infezione/killing.
- **Asimmetria da inflow 40%:** l'ingresso unilaterale di T induce **gradiente duraturo** da sinistra a destra in Z (e, indirettamente, in C), stabilizzando la configurazione in cui la risposta immune resta **spazialmente confinata** e meccanicamente regolata.

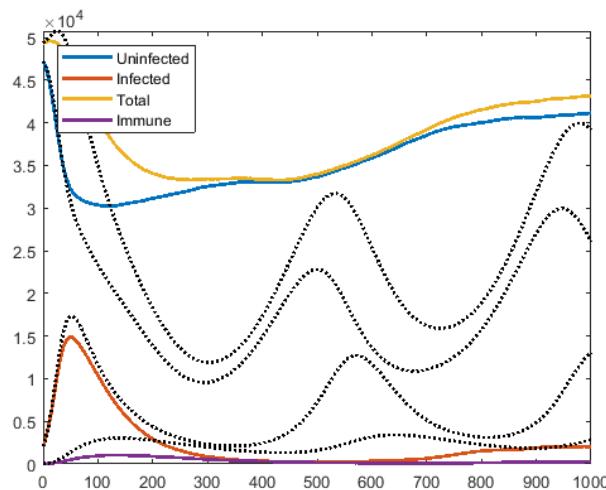


Figura 11.2. Evoluzione temporale delle popolazioni nel caso di migrazione tumorale "pressure-driven" e ostacolo all'infiltrazione immunitaria ($w_{max} = 0.4 K$, inflow T sulla porzione sinistra del dominio pari al 40%).

La [Figura 11.2](#) riporta l'andamento integrato nel tempo (orizzonte $0 - 1000 [h]$) delle popolazioni considerate nel modello ibrido: cellule tumorali non infette U (linea continua blu), cellule tumorali infette I (linea continua rossa), carico tumorale totale $U+I$ (linea continua gialla) e cellule T citotossiche Z (linea continua viola). Le curve tratteggiate nere rappresentano le corrispondenti soluzioni della controparte continua (*nel modello continuo, PDE, non è stato volutamente implementato l'ostacolo all'infiltrazione immunitaria proprio per facilitare il confronto tra caso con ostacolo e caso senza ostacolo*) ottenute con lo schema upwind pressure-driven ('`update_tumor_pde_pressure.m`'), utili per il confronto qualitativo e quantitativo tra descrizione discreta e continua. Per quanto riguarda la **descrizione dinamica (sintesi fase-by-phase)**, nella fase iniziale ($0 - \approx 200 [h]$) si osserva una transiente riduzione della componente non infetta U con un picco iniziale di I determinato dalla diffusione dell'infezione all'interno del nucleo tumorale; la risposta immunitaria Z compare per prima nella regione di inflow e raggiunge valori modesti, non uniformemente distribuiti sul dominio a causa dell'effetto barriera indotto dalla pressione. Nella fase intermedia ($\approx 200 - 700 [h]$) il sistema entra in un regime oscillatorio caratterizzato da alternanze di recessione e ripresa del carico infetto e non infetto: tali oscillazioni sono la manifestazione dinamica del coupling tra diffusione/propagazione pressure-driven del tumore, l'infezione virale e la risposta immune; la popolazione totale $U+I$ mostra oscillazioni attenuate rispetto alle singole componenti, segno di ricombinazione tra infezione ed espansione cellulare. Nella fase tardiva ($700 - 1000 [h]$)

emerge una tendenza alla ripresa e stabilizzazione del carico tumorale su livelli elevati, mentre la popolazione T rimane localmente confinata e nettamente inferiore all'entità tumorale, indicando un controllo immunitario incapace di eradicare la massa neoplastica. Per quanto concerne l'**interpretazione biologico-clinica**, l'introduzione del termine di migrazione pressure-driven (sia nella passeggiata agent-based che nello schema upwind PDE) determina fronti tumorali più ripidi e una diffusione meno dispersiva rispetto al precedente modello isotropo smorzato. In presenza di una soglia di esclusione relativamente bassa ($w_{max} = 0.4 K$) l'azione combinata di compressione tissutale e inflow limitato genera il profilo tipico di un tumore *immune-excluded*: il chemoattrattante resta elevato nelle regioni infette, ma la mobilità delle T si azzera localmente dove P supera la soglia, impedendo una penetrazione efficace e rendendo la risposta citotossica essenzialmente confinata alla periferia vascolarizzata. Tale configurazione riduce l'efficacia sinergica tra viroterapia e immunità, favorendo la persistenza di un carico tumorale cronico e oscillante.

Variante con inflow destro: confronto con la configurazione sinistra e implicazioni biologiche

La variante in cui la sorgente di afflusso immunitario è traslata sul **40% destro** del dominio è stata eseguita mantenendo inalterati tutti i rimanenti parametri e protocolli numerici adottati per le simulazioni presentate in [Figura 11.1](#) e nel pannello in basso a sinistra di [Figura 11.2](#); la modifica operativa consiste unicamente nella traslazione della maschera di inflow. Dal punto di vista spaziale i profili risultano, nella prima approssimazione, **specchiati** rispetto alla configurazione con inflow sinistro: i centri di accumulo delle cellule T e del chemoattrattante si concentrano persistentemente sul margine destro e la morfologia complessiva dei comparti tumorali conserva la stessa struttura qualitativa. Tuttavia, la combinazione tra meccanismi di moto tumorale guidato dalla pressione (pressure-driven migration) e la lateralizzazione della sorgente introduce distorsioni significative nella dinamica transitoria: si osservano ritardi sistematici nella penetrazione immunitaria verso il nucleo infetto quando quest'ultimo è situato dalla parte opposta alla sorgente, accompagnati da una maggiore frammentazione spaziale e dalla formazione di «isole» infette che persistono per tempi prolungati. In termini temporali, la configurazione con inflow destro tende dunque a favorire fasi iniziali di estensione dell'infezione e rimonte tardive della popolazione totale U+I, fenomenologia che appare particolarmente pronunciata nelle realizzazioni agent-based dove le fluttuazioni discrete e i fenomeni soglia-dipendenti (mobilità delle T modulata da w_{max}) amplificano le asimmetrie spaziali. Meccanicamente, tali effetti sono interpretabili come il risultato congiunto di (i) un maggiore cammino spaziale necessario alle cellule T per raggiungere il nucleo infetto, (ii) la riduzione locale della mobilità immunitaria in regioni ad alta pressione tumorale e (iii) la capacità del comparto infetto di generare sorgenti locali di chemoattrattante che alimentano processi di auto-organizzazione spaziale. Dal punto di vista applicativo, la variante con inflow destro risulta spesso più aderente a scenari sperimentali e anatomici reali (per esempio in presenza di vascolarizzazione laterale dominante, di siti di inoculo localizzati o di drenaggio linfatico asimmetrico) e pertanto costituisce una rappresentazione più plausibile quando si intenda confrontare le simulazioni con immagini istologiche o protocolli di somministrazione localizzata. Per assicurare chiarezza interpretativa si raccomanda di esplicitare sempre la collocazione della sorgente nelle didascalie (sinistra vs destra), di presentare, ove possibile, le versioni specchiate delle figure nel materiale supplementare e di corredare l'analisi qualitativa con misure quantitative (tempi di picco di I, area sotto la curva di U+I, velocità di avanzamento dei fronti) calcolate su un opportuno campione di realizzazioni agent-based per verificare la significatività delle differenze osservate. Le osservazioni qui riportate sono formulate con cautela e non mutano i meccanismi fondamentali discussi nel [Capitolo 11](#), ma evidenziano come la topologia dell'ingresso linfocitario possa modulare in modo rilevante i tempi di interazione e la probabilità di persistenza locale dell'infezione. Per far sì che l'inflow delle cellule T avvenga a destra invece che a sinistra, è necessario modificare una sola riga nel file `c_agents_immune_oned.m`; in particolare è necessario sostituire

```
1 mask(1:round(0.4 * length(mask))) = 1;
```

con

```
1 mask(end - round(0.4 * length(mask)) + 1:end) = 1;
```

. Di seguito vengono riportate le figure riguardo il caso specifico in esame.

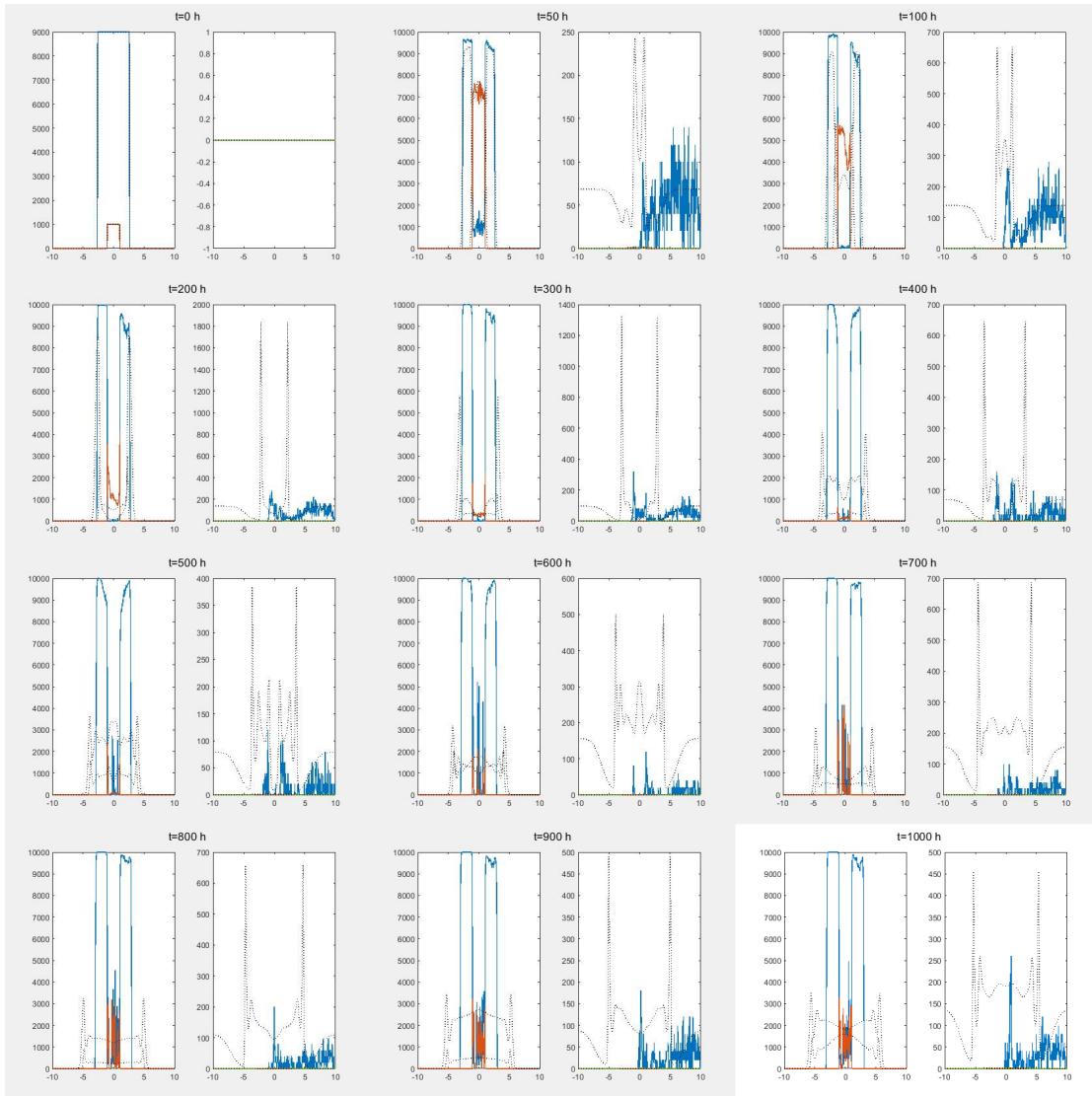


Figura 11.3. Evoluzione temporale della viroterapia con ostacolo all’infiltrazione e migrazione tumorale pressure-driven ($w_{max} = 0.4 K$; inflow T = 40% destro).

La Figura 11.3 documenta, attraverso una sequenza di profili spaziali campionati in istanti progressivi (da $t = 0$ a $t = 1000 [h]$), l'evoluzione ottenuta con il modello ad agenti nella configurazione in cui la sorgente di afflusso delle cellule T è stata traslata sul **40% destro** del dominio, mantenendo invariate le restanti condizioni sperimentali e i parametri numerici. Il commento che segue si concentra unicamente sui risultati agent-based e ne propone una lettura cauta e meccanicistica. Sin dalle fasi iniziali le cellule T risultano concentrate nella regione prossimale alla sorgente destra, dando luogo a un accumulo stabile di chemoattrattante nella stessa porzione laterale. Tale lateralizzazione determina una forte eterogeneità spaziale: il nucleo infetto e parti della massa non infetta si mantengono spesso nella metà opposta del dominio, ove l'azione citotossica è più tardiva. Ne consegue un contrasto marcato tra la zona «protetta» (lato sinistro/opposto alla sorgente) e la zona "bonificata" (lato destro), con frequente comparsa di picchi locali di popolazione infetta in corrispondenza di nicchie a bassa densità di T. L'adozione di una dinamica tumorale guidata dalla pressione accentua riconfigurazioni spaziali della massa cellulare: la migrazione di U e I verso regioni a pressione inferiore produce fenomeni di frammentazione, fusione e ricomposizione dei fronti che, nel contesto discreto, si manifestano come riorganizzazioni intermittenti dei picchi spaziali. In presenza di inflow destro questi processi favoriscono la formazione di «isole» infette e ritardi di contenimento, poiché le cellule immunitarie impiegano un tempo spazialmente consistente per raggiungere e penetrare le regioni centrali e sinistre. La dinamica osservata mostra quindi fasi distinte: un iniziale sviluppo e diffusione dell'infezione nelle zone meno raggiunte dalle T, seguito da reazioni locali e parziali contenimenti quando gruppi di T riescono a penetrare più in profondità. L'ostacolo all'infiltrazione (soglia w_{max}) risulta determinante nell'amplificare gli effetti di lateralizzazione: laddove la pressione totale supera la soglia, la mobilità delle T si annulla o si riduce sensibilmente, creando vere e proprie regioni rifugio per il comparto infetto. Il modello ad agenti mette in evidenza come le fluttuazioni discrete amplifichino la variabilità spaziale e temporale (oscillazioni locali, rimonte tardive e persistenza di focolai) fenomenologia che, per la sua natura soglia-dipendente, è intrinsecamente difficoltosa da cogliere con misure medie non campionate su numerose realizzazioni. La variante con inflow destro fornisce una rappresentazione plausibile di scenari biologici in cui il reclutamento linfocitario è lateralizzato (ad esempio la presenza di vasi o siti di somministrazione preferenziali). Essa evidenzia che la topologia dell'ingresso immunitario può modulare i tempi di controllo dell'infezione e favorire la persistenza locale di focolai, con potenziali implicazioni per l'interpretazione di dati istologici o per il disegno di interventi localizzati. Per rafforzare la robustezza delle conclusioni si raccomanda di: (i) eseguire un'analisi statistica su un insieme adeguato di repliche agent-based, (ii) quantificare indicatori sintetici (tempi di picco di I, area sotto la curva di U+I, durata delle isole infette, velocità di avanzamento dei fronti) e (iii) riportare esplicitamente nella didascalia la collocazione dell'inflow (destra vs sinistra).

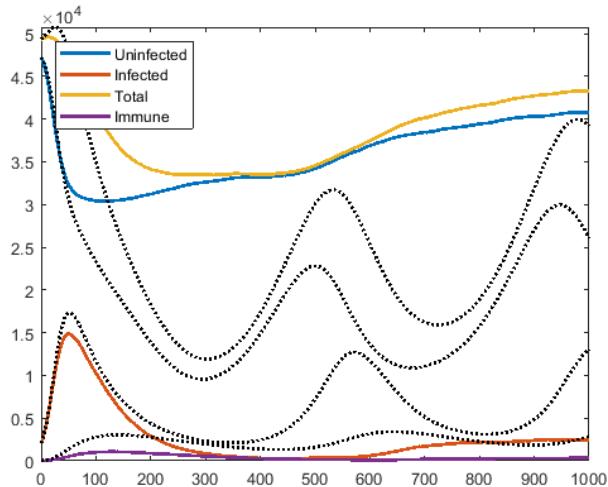


Figura 11.4. Evoluzione temporale delle popolazioni nel caso di migrazione tumorale "pressure-driven" e ostacolo all'infiltrazione immunitaria ($w_{max} = 0.4 K$, inflow T sulla porzione destra del dominio pari al 40%).

La Figura 11.4 mostra le traiettorie temporali aggregate prodotte dal modello ad agenti nella configurazione in cui la sorgente di afflusso immunitario è stata posta sul **40%** destro del dominio, con dinamica tumorale regolata dalla mobilità **pressure-driven**. Le curve continue rappresentano rispettivamente la popolazione non infetta U (blu), la popolazione infetta I (arancio), la popolazione totale $U+I$ (giallo) e la popolazione immunitaria T (viola). Le osservazioni che seguono si riferiscono unicamente alle realizzazioni agent-based e sono formulate con la dovuta cautela. I profili temporali evidenziano tre fasi distinte. Nella fase iniziale si osserva una **rapida riduzione** della popolazione non infetta accompagnata da un picco precoce del comparto infetto: ciò è coerente con la progressione dell'infezione e con un'azione citotossica ancora in via di organizzazione. Successivamente si manifesta un periodo di **minimo** del carico tumorale complessivo (diverse centinaia di ore), durante il quale la somma $U+I$ raggiunge valori relativi bassi. Infine, nella fase tardiva (diverse centinaia fino a 1000 [h]) emerge una **ripresa parziale e persistente** della popolazione totale, con un andamento oscillatorio che indica ricorrenze di rimonte e successivi contenimenti locali. Confrontando qualitativamente questa realizzazione agent-based con la configurazione a inflow sinistro riportata nel pannello corrispondente della Figura 11.2 (componente ABM), la variante con inflow destro tende a mostrare un **ritardo sistematico nel contenimento iniziale** dell'infezione e una **maggior ampiezza delle rimonte tardive** della popolazione totale. Meccanicamente, tale differenza è spiegabile congiuntamente da: (i) la lateralizzazione della sorgente che aumenta il percorso spaziale richiesto alle cellule T per raggiungere il nucleo infetto; (ii) la mobilità tumorale guidata dalla pressione che consente ridistribuzioni spaziali del comparto U/I e la formazione di regioni di alta densità che ostacolano ulteriormente la penetrazione immunitaria; (iii) l'effetto soglia di w_{max} che limita la mobilità delle T nelle porzioni ad elevata pressione, favorendo la persistenza di "isole" infette in aree meno raggiunte dall'inflow. Si nota inoltre che la popolazione immunitaria T rimane relativamente bassa rispetto alle popolazioni tumorali per gran parte dell'orizzonte temporale: questo comportamento indica che, nella realizzazione mostrata, l'afflusso localizzato non riesce a generare una colonizzazione diffusa delle T all'interno del nucleo tumorale, con conseguente limitata capacità di eradicazione definitiva e con più marcate fluttuazioni stocastiche nelle popolazioni tumorali.

Parte IV

Quarta parte: conclusioni

Capitolo 12

Capitolo conclusivo

12.1 Sintesi generale e obiettivi raggiunti

La presente dissertazione ha proposto, sviluppato e analizzato in profondità una famiglia coerente di modelli matematici per lo studio dell'interazione tra cellule tumorali, chemoattrattanti, popolazione immunitaria e virus oncolitici. L'approccio adottato è stato multilivello: modelli ad agenti (discreti), formulazioni continue (PDE) e riduzioni spazialmente omogenee (ODE) (*vedere Capitolo 4: modello ODE (4.8) e modello PDE (4.9); Capitoli 9–11 per formulazioni agent-based e ibridi*). Tale architettura ha permesso sia di ottenere risultati analitici rigorosi sul comportamento qualitativo del sistema sia di esplorare fenomenologie spazio-temporali emergenti mediante simulazioni numeriche estese. La struttura complessiva della tesi e la motivazione biologico-matematica sono state presentate e motivate nelle prime sezioni del lavoro.

Di seguito si riportano i risultati principali, la loro interpretazione biologica, i contributi metodologici e le raccomandazioni per sviluppi futuri.

12.2 Risultati principali

12.2.1 Risultati analitici e dinamica ODE (assenza di infezione)

L'analisi del modello ODE che descrive l'interazione tumore–sistema immunitario in assenza di virus ha evidenziato l'esistenza di biforcazioni trascritte al variare della sorgente immunitaria S_z ; in particolare è stato individuato un valore critico S_z^* che separa un regime di persistenza tumorale da un regime di eradicazione totale (*vedere Capitolo 4, sistema ODE (4.8)*). Le simulazioni e i ritratti di fase confermano la predizione analitica: per $S_z < S_z^*$ si osserva un equilibrio non banale stabile con coesistenza, mentre per $S_z > S_z^*$ l'equilibrio banale $u^* = 0$ diventa l'attrattore globale (*Figure 5.2 e 5.3*).

Implicazione

La soglia S_z^* fornisce un target quantificabile che, interpretato biologicamente, può guidare strategie terapeutiche volte ad aumentare localmente o sistemicamente la disponibilità di effettori immunitari.

12.2.2 Dinamiche spaziali e onde viaggianti (PDE)

L'introduzione della variabile spaziale ha mostrato la comparsa di fronti di invasione coerenti con la teoria delle reazioni-diffusione (analogia con Fisher–KPP) (*vedere Capitolo 4, sistema PDE (4.9)*). In esperimenti numerici si è ottenuta una stima della velocità del fronte (esempio numerico riportato con $c \approx 0.0585 [mm\ giorno^{-1}]$), compatibile con la predizione asintotica di tipo KPP nelle condizioni appropriate. Inoltre, la presenza del sistema immunitario modifica condizioni di propagazione/arresto: parametri come l'efficienza infettiva β , la citotossicità immune ζ e il reclutamento α modulano sia la velocità sia la possibilità che il fronte venga bloccato (wave-block) o provochi oscillazioni post-frontali (ringing).

12.2.3 Modelli ibridi (agent-based vs PDE) e ruolo della chemotassi

L'introduzione dell'ostacolo all'infiltrazione immunitaria è stata implementata esclusivamente nella componente **ad agenti** del modello ibrido, lasciando **invariata la parte continua (PDE)**. Questa scelta metodologica è stata deliberata, poiché l'**ABM** (Agent-Based Model) fornisce una rappresentazione più fine e diretta delle interazioni locali tra cellule e microambiente, risultando pertanto **più idoneo** a catturare gli effetti geometrici e topologici di barriere fisiche o funzionali che ostacolano la migrazione immunitaria. Mantenere **immutata la parte PDE** ha consentito di effettuare un **confronto diretto e coerente** tra il caso di riferimento ("senza ostacolo") e il caso modificato ("con ostacolo"), confronto che costituisce il nucleo dei *Capitoli 6, 10 e 11*. In tal modo, eventuali differenze osservate nei risultati emergono unicamente dall'introduzione della barriera nella dinamica discreta, eliminando ambiguità dovute a possibili variazioni nella descrizione continua dei campi di concentrazione o diffusione. I risultati ottenuti confermano che l'ostacolo, modellato nella parte agent-based come regione impermeabile alla migrazione immunitaria, induce una **marcata riduzione dell'infiltrazione** e **una maggiore persistenza della massa tumorale** nelle zone schermate. Il confronto tra i due macrocaso (ostacolo vs senza ostacolo) ha permesso di **quantificare l'impatto geometrico e topologico** dell'ostacolo, mostrando come anche piccole variazioni nella disposizione spaziale possano alterare significativamente le traiettorie cellulari e l'esito finale dell'interazione tumore-sistema immunitario. In particolare, scenari con $w_{max} = 0.8 K$, $w_{max} = 0.6 K$, $w_{max} = 0.4 K$, $w_{max} = 0.2 K$ e inflow rispettivamente decrescenti mostrano una transizione netta da controllo tumorale sostenuto a fallimento terapeutico completo.

12.2.4 Ostacolo all'infiltrazione immunitaria: w_{max} e inflow

L'analisi parametrica sistematica ha dimostrato che la soglia di mobilità immunitaria w_{max} e la frazione del dominio vascolarizzato (inflow) agiscono sinergicamente (vedere *Capitolo 10*, sezione 10.2 e *Tabella 10.1*). Riduzioni anche moderate di w_{max} combinate con inflow periferico possono trasformare un regime terapeuticamente favorevole in un regime di esclusione immunitaria (immune-excluded o immune-desert), con persistenza tumorale e rapido esaurimento dell'infezione virale quando presente. Tali risultati sono robusti attraverso i diversi scenari numerici esplorati.

12.2.5 Dinamica con infezione virale e interazione virus–tumore–immunità

L'introduzione dei termini relativi all'infezione ha arricchito il quadro dinamico: il modello ODE con virus evidenzia più rami di equilibrio e la possibilità di equilibri stazionari con infezione attiva (vedere *Capitoli 7–8 per la formulazione e l'analisi ODE/PDE*). Le analisi di biforcazione in β , ζ e α mostrano come l'efficienza del virus e la risposta immunita determinino la stabilità di questi stati e la comparsa di biforcazioni di Hopf (da cui possono originare oscillazioni temporali sostenute). Le dinamiche spazio-tempo con infezione possono presentare fronti multilama, schermature immunitarie o arresto dell'invasione a seconda delle relazioni parametriche illustrate nel lavoro.

12.3 Contributi scientifici e metodologici

- **Framework multiscalare e multi-formulazione:** integrazione coerente di agent-based, PDE e ODE che consente analisi complementari (analitiche, numeriche e statistico-stocastiche) (vedere *Capitoli 4, 5, 7, 8 e 9*).
- **Identificazione di parametri critici:** individuazione di soglie terapeutiche interpretabili biologicamente (per esempio S_z^* , ruoli di w_{max} e inflow) (vedere *Capitoli 4 e 10*).
- **Analisi di onde viaggianti e confronto con KPP:** stima numerica e discussione delle condizioni di propagazione/arresto in presenza e assenza di infezione (vedere *Capitoli 4 e 8*).
- **Validazione incrociata tra i casi 'assenza ostacolo all'infiltrazione immunitaria' e 'presenza ostacolo all'infiltrazione immunitaria':** vedere *Capitoli 9–10* e *Capitolo 6*.
- **Implementazione riproducibile:** codice MATLAB organizzato e documentato nelle appendici, che rende riproducibili gli esperimenti numerici.

12.4 Limiti del lavoro

- **Dimensione spaziale 1D:** l'analisi numerica e teorica è condotta in dimensione unidimensionale; fenomeni topologici complessi in 2D/3D (eterogeneità vascolare, strutture stromali, morfologia tumorale) non sono dunque completamente catturati.
- **Parametrizzazione e calibrazione:** molti parametri sono assunti secondo scenari fisiologici plausibili o valori di riferimento; la calibrazione a dati sperimentali *in vivo/in vitro* non è stata eseguita in modo esaustivo nel presente lavoro.
- **Semplificazioni biologiche:** alcuni processi rilevanti (angiogenesi dinamica, plasticità fenotipica estesa, microambiente metabolico complesso) sono modellati in forma ridotta o trascurati nelle versioni correnti.
- **Effetti immuno-metabolici e feedback di scala temporale:** la modellizzazione non include ancora pienamente il feedback tra nutrienti/ossigeno e risposta immune oltre alle formulazioni trattate.

12.5 Proposte e priorità per lavori futuri

- **Estensione a 2D/3D** per validare la persistenza delle principali conclusioni (soglie critiche, comportamento di fronti, divergenze tra il caso "con ostacolo" e quello "senza ostacolo") in geometrie realistiche.
- **Calibrazione sperimentale e inferenza bayesiana:** raccolta e integrazione di dati sperimentali (saggi *in vitro*, immagini tumorali, conteggi immunitari) per stimare parametri chiave e quantificare incertezza.
- **Accoppiamento con modelli di vascolarizzazione dinamica e meccanica tessutale** (in particolare per esplorare strategie che aumentino l'inflow o riducano w_{max} meccanicamente).
- **Ottimizzazione dei protocolli terapeutici:** studi di controllo ottimo e schedulazione combinata (viroterapia + modulazione microambientale) volti a massimizzare la probabilità di transizione verso regimi di eradicazione.
- **Analisi di sensitività globale e studi di robustezza** per identificare parametri più critici ai fini del confronto simulativo-sperimentale.

12.6 Note sulla riproducibilità e sul materiale allegato

Tutti gli script e i pseudocodici utilizzati per le simulazioni sono organizzati nelle appendici (A, B, C) e sono corredati da note implementative che descrivono scelte numeriche e condizioni al contorno; ciò rende il lavoro immediatamente riproducibile e ulteriormente estendibile.

12.7 Conclusione finale

Questo lavoro fornisce un quadro matematico e numerico organico per comprendere come la competizione tra crescita tumorale, azione immune e infezione virale venga modulata da meccanismi spaziali e da barriere all'infiltrazione immunitaria. I principali risultati (soglie critiche immunitarie, condizioni di propagazione/arresto dei fronti, e la forte sensibilità alle soglie di mobilità w_{max} e all'inflow vascolare) offrono una base quantitativa per progettare strategie terapeutiche combinate e per indirizzare esperimenti volti a perturbare il microambiente tumorale in modo controllato. L'integrazione tra modellistica discreta e continua, unita a una implementazione numerica chiara e riproducibile, costituisce un contributo metodologico rilevante per la comunità dell'onco-matematica e apre a molteplici sviluppi in termini di confronto simulativo-sperimentale. Si ritiene che il materiale sviluppato costituisca una piattaforma solida e versatile: con opportuni passi di calibrazione sperimentale e di estensione spaziale/formale, le conclusioni qui raggiunte possono informare studi preclinici mirati e strategie terapeutiche innovative.

Bibliografia

- [1] Improving the effectiveness of oncolytic virotherapy: insights from mathematical modelling - DOCTORAL THESIS - Author: David MORSELLI - Supervisors: Marcello Edoardo DELITALA, Federico FRASCOLI - October 22, 2024
- [2] A hybrid discrete-continuum modelling approach for the interactions of the immune system with oncolytic viral infections - David Morselli, Marcello Delitala, Adrienne L. Jenner, Federico Frascoli
- [3] Agent-Based and Continuum Models for Spatial Dynamics of Infection by Oncolytic Viruses - David Morselli, Marcello Delitala, Federico Frascoli - Received: 19 May 2023 / Accepted: 2 August 2023
- [4] A combination therapy of oncolytic viruses and chimeric antigen receptor T cells: a mathematical model proof-of-concept - Khaphetsi Joseph Mahasa, Rachid Ouifki, Amina Eladdadi and Lisette de Pillis - Received: 14 January 2022, Revised: 15 February 2022, Accepted: 17 February 2022, Published: 02 March 2022
- [5] A hybrid discrete-continuum modelling approach to explore the impact of T-cell infiltration on anti-tumour immune response - Luis Almeida, Chloe Audebert, Emma Leschiera, and Tommaso Lorenzi - 7 Oct 2022
- [6] A mathematical model to study the impact of intra-tumour heterogeneity on anti-tumour CD8+ T cell immune response - Emma Leschiera, Tommaso Lorenzi, Shensi Shen, Luis Almeida, Chloe Audebert - Received 9 July 2021, Revised 12 January 2022, Accepted 13 January 2022, Available online 24 January 2022
- [7] An individual-based model to explore the impact of psychological stress on immune infiltration into tumour spheroids - Emma Leschiera, Gheed Al-Hity, Melanie S. Flint, Chandrasekhar Venkataraman, Tommaso Lorenzi, Luis Almeida and Chloe Audebert - 8 Mar 2024
- [8] Improving CART-Cell Therapy of Solid Tumors with Oncolytic Virus-Driven Production of a Bi-specific T-cell Engager - Anna Wing, Carlos Alberto Fajardo, Avery D. Posey Jr, Carolyn Shaw, Tong Da, Regina M. Young, Ramon Alemany, Carl H. June, and Sonia Guedan - 08 November 2023
- [9] Improving immunovirotherapies: the intersection of mathematical modelling and experiments - Christine E. Engeland, Johannes P.W. Heidbuechel, Robyn P. Araujo, Adrienne L. Jenner - Received 11 October 2021, Received in revised form 31 January 2022, Accepted 22 February 2022
- [10] ENHANCEMENT OF CHEMOTHERAPY USING ONCOLYTIC VIROTHERAPY: MATHEMATICAL AND OPTIMAL CONTROL ANALYSIS - Joseph Malinzi, Rachid Ouifki, Amina Eladdadi, Delfim F.M. Torres and K.A. Jane White
- [11] Mathematical modelling of the interaction between cancer cells and an oncolytic virus: insights into the effects of treatment protocols - Adrienne L. Jenner, Chae-Ok Yun, Peter S. Kim, Adelle C.F. Coster
- [12] Mathematical Modeling and Dynamics of Oncolytic Virotherapy - Abdullah Abu-Rqayiq

[13] Computational modeling approaches to the dynamics of oncolytic viruses - Dominik Wodarz

[14] <https://www.mathworks.com>

[15] <https://it.wikipedia.org/wiki/MATLAB>

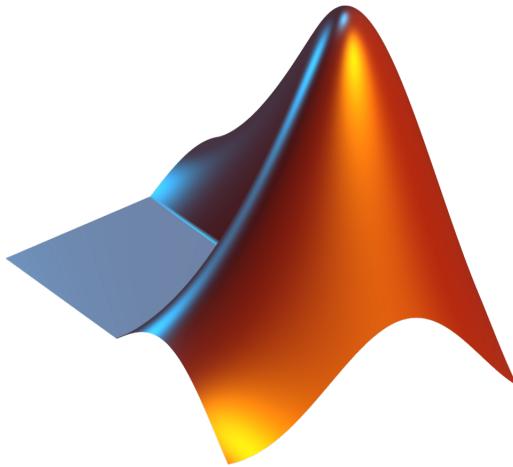
[16] Hanahan, D. (2022). "Hallmarks of cancer: New dimensions"

[17] Pansy, K., B. Uhl, J. Krstic, M. Szmyra, K. Fechter, A. Santiso, L. Thüninger, H. Greinix, J. Kargl, K. Prochazka, J. Feichtinger, and A. J. Deutsch (2021). "Immune regulatory processes of the tumor microenvironment under malignant conditions". In: International Journal of Molecular Sciences 22.24

[18] Shi, T., X. Song, Y. Wang, F. Liu, and J. Wei (2020). "Combining Oncolytic Viruses With Cancer Immunotherapy: Establishing a New Generation of Cancer Treatment". In: Frontiers in Immunology 11

Appendice A

Codici MATLAB



A.1 Caso di assenza di virus oncolitici

Analisi di stabilità/instabilità

(a) Diagramma di biforcazione

```
1 % Parametri di sistema
2 p = 1; K = 1; qz = 1; zeta = 1;
3
4 % Parametro biforcazione
5 Sz = linspace(0, 3, 300);
6 z_star = Sz / qz;
7 u_nontrivial = K - (zeta * Sz) ./ (p * qz);
8 u_nontrivial(u_nontrivial < 0) = NaN; % solo se biologicamente valido
9
10 % Soglia di biforcazione (punto critico)
11 Sz_crit = p * K * qz / zeta;
12
13 % Plot
14 figure;
15 plot(Sz, zeros(size(Sz)), 'k--', 'LineWidth', 2); hold on;
16 plot(Sz, u_nontrivial, 'b-', 'LineWidth', 2);
17 xline(Sz_crit, 'r:', ['S_z\u03c6(sorgente\immunitaria)']);
18 xlabel('S_z\u03c6(sorgente\immunitaria)');
19
```

```

20 ylabel('Popolazione tumorale all\'equilibrio u^*');
21 title('Diagramma biforcativo per il sistema senza infezione');
22 legend('u^* u=0 (triviale)', 'u^* non-triviale', 'Soglia di biforcazione');
23 grid on;

```

Listing A.1. Diagramma_biforcativo_noinf.m

(b) *Simulazioni dinamiche*

```

1 % Parametri generali
2 p = 1; K = 1; qz = 1; zeta = 1;
3
4 % Sorgente immunitaria sotto e sopra la soglia critica
5 Sz_vals = [0.5, 1.5];
6 ICs = [0.1 0.1; 0.9 0.1; 0.1 1.0; 0.9 1.0];
7 tspan = [0 50];
8
9 figure;
10
11 for i = 1:2
12     Sz = Sz_vals(i);
13     f = @(t, y) [p*y(1)*(1 - y(1)/K) - (zeta/K)*y(1)*y(2);
14                 -qz*y(2) + Sz];
15     subplot(2,2,i); hold on;
16     subplot(2,2,i+2); hold on;
17
18     for j = 1:size(ICs,1)
19         [t, Y] = ode45(f, tspan, ICs(j,:));
20         subplot(2,2,i); plot(t, Y(:,1), 'DisplayName', sprintf('u0=%1.1f, z0=%1.1f', ICs(j,1),
21                               ICs(j,2)));
22         subplot(2,2,i+2); plot(t, Y(:,2), 'DisplayName', sprintf('u0=%1.1f, z0=%1.1f', ICs(j,
23                               1), ICs(j,2)));
24     end
25
26     subplot(2,2,i);
27     title(['Tumore u(t), z= ' num2str(Sz)]);
28     xlabel('Tempo'); ylabel('u(t)'); legend; grid on;
29
30     subplot(2,2,i+2);
31     title(['Immunitario z(t), z= ' num2str(Sz)]);
32     xlabel('Tempo'); ylabel('z(t)'); legend; grid on;
end

```

Listing A.2. Simulazioni_dinamiche_noinf.m

(c) *Ritratti di fase*

```

1 % Griglia per ritratti di fase
2 [u, z] = meshgrid(linspace(0, 1.5, 20), linspace(0, 1.5, 20));
3 ICs = [0.1 0.1; 0.9 0.1; 0.1 1.0; 0.9 1.0];
4 tspan = [0 50];
5 Sz_vals = [0.5, 1.5]; % sotto e sopra soglia
6
7 figure;
8
9 for k = 1:2
10     Sz = Sz_vals(k);
11     du = p*u.* (1 - u/K) - (zeta/K)*u.*z;
12     dz = -qz*z + Sz;
13     mag = sqrt(du.^2 + dz.^2);
14
15     subplot(1,2,k);
16     quiver(u, z, du./mag, dz./mag, 0.5, 'k'); hold on;
17
18     f = @(t, y) [p*y(1)*(1 - y(1)/K) - (zeta/K)*y(1)*y(2); -qz*y(2) + Sz];
19
20     for j = 1:size(ICs,1)
21         [t, Y] = ode45(f, tspan, ICs(j,:));
22         plot(Y(:,1), Y(:,2), 'LineWidth', 1.5);
23     end

```

```

24 xlabel('u(tumore)');
25 ylabel('z(cellule immunitarie)');
26 title(['Ritratto di fase per S_z=' num2str(Sz)]);
27 grid on;
28
29 end

```

Listing A.3. Ritratti_fase_noinf.m

Onde viaggianti

Evoluzione onde viaggianti

```

1 % =====
2 % Simulazione di onde viaggianti tumore-sistema immunitario
3 % Modello di reazione-diffusione senza infezione
4 % =====
5
6 % Parametri del modello
7 Du = 0.01; Dz = 0.05;
8 p = 1; K = 1; zeta = 1; Sz = 0.5;
9
10 % Spazio e tempo
11 L = 100; N = 400; dx = 2*L/N; x = linspace(-L, L, N);
12 dt = 0.1; T = 1000; Nt = round(T/dt);
13
14 % Inizializzazione
15 u = zeros(N,1);
16 z = ones(N,1) * Sz/qz; % inizialmente tutto immunitario
17 u(x < 0) = 1; % tumore inizialmente a sinistra
18
19 % Matrice di diffusione (Laplaciano discreto 1D)
20 e = ones(N,1);
21 Lapl = spdiags([e -2*e e], -1:1, N, N) / dx^2;
22 Lapl(1,:) = 0; Lapl(end,:)= 0; % condizioni di Neumann (flusso nullo)
23
24 % Tempi ai quali salvare i profili
25 tempi_salvati = [200, 400, 600];
26 u_salvati = zeros(N, length(tempi_salvati));
27 z_salvati = zeros(N, length(tempi_salvati));
28
29 % Evoluzione temporale
30 for n = 1:Nt
31     % Aggiornamento delle equazioni di reazione-diffusione
32     u = u + dt * (Du * Lapl * u + p*u.(1 - u/K) - (zeta/K)*u.*z);
33     z = z + dt * (Dz * Lapl * z - qz*z + Sz);
34
35     % Salva i profili ai tempi desiderati
36     t_attuale = round(n*dt);
37     idx = find(tempi_salvati == t_attuale, 1);
38     if ~isempty(idx)
39         u_salvati(:,idx) = u;
40         z_salvati(:,idx) = z;
41     end
42
43     % (Opzionale) aggiornamento grafico in tempo reale
44     if mod(n,100)==0
45         plot(x,u,'r',x,z,'b');
46         legend('Tumore','Immunitario');
47         title(['Tempo t=' num2str(n*dt)]);
48         xlabel('x'); ylabel('densita');
49         drawnow;
50     end
51 end
52
53 % =====
54 % Grafico finale: famiglia di curve del tumore a t=200,400,600
55 % =====

```

```

56 figure;
57 hold on;
58 colori=lines(length(tempi_salvati));
59 for k=1:length(tempi_salvati)
60 u=plot(x,tempi_salvati(:,k),'Color', colori(k,:), 'LineWidth', 1.5);
61 end
62 legend(arrayfun(@(t)[{'t=' num2str(t)}], tempi_salvati, 'UniformOutput', false));
63 xlabel('x');
64 ylabel('u(x,t)');
65 title('Evoluzione temporale del tumore');
66 grid on;
67 hold off;
68
69 % Salvataggio dell'immagine finale
70 saveas(gcf, 'famiglia_curve_tumore.png');
71
72 % =====
73 % FINE DEL PROGRAMMA
74 % =====

```

Listing A.4. onde_viaggianti_noinf.m

Modello computazionale ibrido

```

1 theta_1 = 2 * Du * tau / delta^2;
2 theta_T = 2 * DT * tau / delta^2;
3 nu = 2 * chiT * tau * cstar / delta^2;
4 Dc_ag = Dc * tau / delta^2;
5
6 T = T_pde / tau;
7 griglia = L / delta;
8 griglia_uninf = cell_uninf / delta;
9 n_uninf = h_uninf * delta;
10
11 U = zeros(2 * griglia + 1, T_pde + 1);
12 Tcell = zeros(2 * griglia + 1, T_pde + 1);
13 c = zeros(2 * griglia + 1, T_pde + 1);
14 vessel = ones(2 * griglia + 1, 1);
15
16 % Inizializzazione cellule non infette
17 U(:, 1) = [zeros(griglia - griglia_uninf, 1);
18             n_uninf * ones(2 * griglia_uninf + 1, 1);
19             zeros(griglia - griglia_uninf, 1)];
20
21 U_temp = U(:, 1);
22 Tc_temp = Tcell(:, 1);
23 c_temp = c(:, 1);
24
25 for i = 2:T + 1
26     P = U_temp; % Pressione basata solo sulle U
27
28     % Diffusione cellule U e T con chemotassi
29     U_temp = passeggiata_unod_smorzata(U_temp, theta_1);
30     Tc_temp = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion(Tc_temp, c_temp, theta_T, nu, cstar);
31
32     % Nascita/morte per pressione
33     U_temp = nascitamorte_pressione(U_temp, P, K * delta, p * tau, 0);
34     Tc_temp = nascitamorte_pressione(Tc_temp, P, K * delta, 0, qT * tau);
35
36     % Inflow cellule T
37     Tc_temp = inflow(Tc_temp, alphaz * sum(U_temp) * delta * tau, vessel);
38
39     % Uccisione da parte del sistema immunitario
40     U_temp = T_kill(U_temp, Tc_temp, min(1, zU * tau / delta));
41
42     % Dinamica della sostanza chimica
43     c_temp = dinamicac_unod(c_temp, Dc_ag, zeros(size(U_temp)), alphac * tau / delta, ...

```

```

44 % Controllo NaN
45 if any(isnan(U_temp)) || any(isnan(Tc_temp))
46     i
47 end
48
49 % Salvataggio delle variabili ogni ora intera
50 t = (i - 1) * tau;
51 if t == floor(t)
52     U(:, t + 1) = U_temp;
53     Tcell(:, t + 1) = Tc_temp;
54     c(:, t + 1) = c_temp;
55
56 figure(1)
57 clf
58 subplot(1, 2, 1)
59 plot(U_temp / delta)
60 title("Cellule non infette")
61
62 subplot(1, 2, 2)
63 plot(Tc_temp / delta)
64 title("Cellule T")
65
66 end
67
68 end
69 % Cosa e' stato rimosso:
70 % (1) variabili I, griglia_inf, n_inf
71 % (2) tutti i riferimenti a infezione_dued, T_kill su infette, beta
72 % (3) la diffusione e aggiornamento di cellule infette
73 % (4) le funzioni che coinvolgevano I (in dinamicac_unod, abbiamo passato uno zeros(...) per
74 % (5) plot relativi a I

```

Listing A.5. c_agents_immune_oned.m

```

1 clearvars
2 c_parametersImmuneOned
3
4 L = 10;
5 T_pde = 1000;
6 maxit = 1;
7 delta = 0.05;
8 tau = 0.01;
9 dx = 0.05;
10 dt = 1e-3;
11 cell_uninf = Ru;
12 h_uninf = 0.9 * K;
13
14 space = [-L L];
15
16 chiT = chiT / 10;
17 zU = zU / 2;
18 S_z = 0.05;
19
20 tic
21 c_pde_immune_oned
22 time_pde = toc;
23
24 tic
25 seed = 1;
26 rng(seed)
27 c_agents_immune_oned
28 time_agents = toc;
29
30 U_plot = U;
31 Tcell_plot = Tcell;
32 c_plot = c;
33
34 h = figure(1); clf

```

```

35 vid = VideoWriter('video');
36 vid.FrameRate = 4;
37 c_video_oned_immune
38
39 figure(2)
40 clf
41 U_sum = sum(U);
42 T_sum = sum(Tcell);
43 u1_sum = sum(u1') * dx;
44 u3_sum = sum(u3') * dx;
45
46 plot(0:T_pde, U_sum, 'LineWidth', 2)
47 hold on
48 plot(0:T_pde, T_sum, 'LineWidth', 2)
49 hold on
50 plot(0:T_pde, u1_sum, 'k:', 'LineWidth', 2)
51 hold on
52 plot(0:T_pde, u3_sum, 'k:', 'LineWidth', 2)
53
54 axis([0 T_pde 0 max(u1_sum)])
55
56 legend('Uninfected', 'Immune', 'Location', 'northwest')

```

Listing A.6. c_main_immune_oned.m

```

1 p = log(2)/37;
2 alpha = 3500; % inutilizzato senza infezione
3 Du = ((6.2 - 2.6)/2 / 40 / 24)^2 / p; % diffusione cellule non infette
4 Di = Du; % rimosso dal modello
5 K = 1e4;
6 Ru = 2.6; % raggio iniziale non infette in mm
% Ri = 1; % rimosso
7
8 Dc = 0.8/24;
9 qc = 2/24;
10 cstar = 5^(1/3);
11 alphac = 2.5 / K;
12 gammac = alphac / 50;
13
14 qT = 0.18 / 24;
15 alphaz = qT / 50;
16
17 zU = 10 / K / 10;
18 DT = 0.0023;
19 chiT = 1.65;
20 % Rimossi parametri legati all'infezione (beta, q, Ri, zI, ecc.)

```

Listing A.7. c_parameters_immune_oned.m

```

1 T = T_pde / dt;
2 x = -L:dx:L;
3 Nx = 2 * L / dx;
4
5 D = Du / K;
6
7 Nx_u = 2 * Ru / dx; % punti griglia non infette
8
9 % Inizializzazione popolazioni
10 u1 = zeros(Nx + 1, T_pde + 1); % cellule non infette
11 u3 = zeros(Nx + 1, T_pde + 1); % cellule T
12 u4 = zeros(Nx + 1, T_pde + 1); % sostanza chimica
13
14 u = [zeros((Nx - Nx_u)/2, 1);
15     h_uninf * ones(Nx_u + 1, 1);
16     zeros((Nx - Nx_u)/2, 1)];
17
18 z = zeros(Nx + 1, 1); % cellule T
19 c = zeros(Nx + 1, 1); % concentrazione chimica

```

```

20
21 u1(:, 1) = u;
22 u3(:, 1) = z;
23 u4(:, 1) = c;
24
25 for k = 1:T
26   rho = u;
27
28   % DIFFUSIONE cellule non infette
29   vicino_destra = [u(2:Nx+1); 0];
30   vicino_sinistra = [0; u(1:Nx)];
31   u = u + Du * (vicino_sinistra + vicino_destra - 2*u) * dt / dx^2;
32   u(1) = u(2);
33   u(Nx+1) = u(Nx);
34
35   % DIFFUSIONE sostanza chimica
36   vicino_destra = [c(2:Nx+1); 0];
37   vicino_sinistra = [0; c(1:Nx)];
38   c = c + Dc * (vicino_sinistra + vicino_destra - 2*c) * dt / dx^2;
39   c(1) = c(2);
40   c(Nx+1) = c(Nx);
41
42   % CHEMOTASSI cellule T
43   c_destra = [c(2:Nx+1); 0];
44   z_destra = [z(2:Nx+1); 0];
45   w = chiT * (c_destra - c) / dx;
46   Fz = max(w, 0) .* z - max(-w, 0) .* z_destra - DT * (z_destra - z) / dx;
47   z = z + (dt / dx) * ([0; Fz(1:Nx)] - [Fz(1:Nx); 0]);
48
49   % REAZIONI LOCALI
50   u = u + dt * (p * (1 - rho / K) .* u - zU * u .* z);
51   z = z + dt * (-qT * z + alphaz * sum(u) * dx); % afflusso in funzione del danno
52
53   % sostanza chimica prodotta da u
54   c = c + dt * ((gammac * u) .* (cstar - c) - qc * c);
55
56   % Salvataggio dati ogni 5 ore
57   if mod(k, 1/dt) == 0
58     u1(:, k*dt + 1) = u;
59     u3(:, k*dt + 1) = z;
60     u4(:, k*dt + 1) = c;
61
62   figure(1)
63   clf
64   sgttitle('t=' + string(k*dt) + 'h')
65   subplot(1, 2, 1)
66   plot(x, u, 'LineWidth', 1)
67   hold on
68   plot(x, c * 200, 'LineWidth', 1)
69   legend('u_(non_infette)', 'c_(x200)')
70
71   subplot(1, 2, 2)
72   plot(x, z, 'LineWidth', 1)
73   hold on
74   plot(x, c * 10, 'LineWidth', 1)
75   legend('T_cell', 'c_(x10)')
76 end
77 end
78
79 t = 0:T_pde;
80
81 u1 = u1';
82 u3 = u3';
83 u4 = u4';
84
85 % Modifiche principali:
86 %(1) rimosso completamente i, u2, Nx_i, e la diffusione/termine reattivo associato
87 %(2) eliminato beta, q, zI, alphac*i, ecc
88 %(3) la produzione della sostanza chimica e' ora solo da cellule non infette (u)

```

```
89 % (4) il salvataggio e' ora in u1, u3, u4 (coerente con i plot)
```

Listing A.8. c_pde_immune_oned.m

```

1 open(vid)
2
3 theta_1 = 2 * Du * tau / delta;
4 minAx = 0;
5 maxAx = K;
6 griglia = L / delta;
7
8 vu = sqrt(Du * p / 2);
9
10 for i = 1:10:T_pde+1
11   clf
12
13   % Cellule non infette + confronto
14   plot((0:griglia)*delta, U_plot(:, i)/delta, 'LineWidth', 1)
15   hold on
16   plot(x, u1(i, :), '--')
17   hold on
18   xline(L/2 + Ru + (i - 1) * vu, '--')
19   xline(L/2 - Ru - (i - 1) * vu, '--')
20   axis([0 griglia * delta minAx maxAx])
21   title('Cellule non infette a t=' + string(i - 1) + ' h')
22   legend('Agenti', 'PDE', 'Fronte dx', 'Fronte sx')
23
24   frame = getframe(h);
25   writeVideo(vid, frame);
26 end
27
28 close(vid)
29
30 % Cosa e' stato rimosso:
31 % (1) tracce di I_plot, u2 (infette)
32 % (2) linee teoriche legate all'infezione (q/beta, p/beta, ecc.)
```

Listing A.9. c_video.m

```

1 open(vid)
2
3 minAx = 0;
4 maxAx = K;
5
6 for i = 1:10:T_pde+1
7   clf
8   sgtitle('t=' + string(i - 1) + ' h')
9
10  % Subplot: cellule non infette + confronto PDE
11  subplot(1, 2, 1)
12  plot(-L:delta:L, U_plot(:, i)/delta, 'LineWidth', 1)
13  hold on
14  plot(x, u1(i, :), 'k:', 'LineWidth', 1)
15  plot(-L:delta:L, c_plot(:, i)/10, 'g--', 'LineWidth', 1)
16  legend('U (Agenti)', 'u1 (PDE)', 'c/10')
17  title('Cellule non infette')
18  axis([0 L minAx maxAx])
19
20  % Subplot: cellule T e chimica
21  subplot(1, 2, 2)
22  plot(-L:delta:L, Tcell_plot(:, i)/delta, 'LineWidth', 1)
23  hold on
24  plot(-L:delta:L, c_plot(:, i), 'LineWidth', 1)
25  plot(x, u3(i, :), 'k:', 'LineWidth', 1)
26  plot(x, u4(i, :), 'k--', 'LineWidth', 1)
27  legend('Tcell (Agenti)', 'c (Agenti)', 'u3 (PDE)', 'u4 (PDE)')
28  title('Cellule T e sostanza chimica')
29  axis([0 L minAx maxAx])
```

```

30
31     frame = getframe(h);
32     writeVideo(vid, frame);
33
34
35 close(vid)
36
37 % Cosa e' stato rimosso:
38 %(1) tutte le tracce di I_plot, u2 (cellule infette)
39 %(2) le linee di soglia virale/infezione

```

Listing A.10. c_video_oned_immune.m

```

1 function c = dinamicac_unod(c, D, ~, alphac, U, gammac, cstar, qc)
2 % Aggiornamento della sostanza chimica (solo da U)
3 % : placeholder per compatibilita' (era I, ora ignorato)
4
5 c_right = [c(2:end); 0];
6 c_left = [0; c(1:end-1)];
7
8 % Produzione chimica solo da cellule U
9 c = c + D * (c_left + c_right - 2 * c) + (alphac * 0 + gammac * U) .* (cstar - c) - qc * c;
10 c(1) = c(2);
11 c(end) = c(end - 1);

```

Listing A.11. dinamicac_unod.m

```

1 function v = inflow(v,p_inflow,vessel)
2 %Funzione che prende in input un vettore colonna a valori interi positivi,
3 %una probabilita' di ingresso dai vasi sanguigni e la posizione dei vasi
4 %stessi e restituisce il vettore ottenuto a seguito dell'ingresso. Vessel
5 %vale 1 nei punti del vaso e 0 altrimenti.
6
7 a=v(:);
8 b=vessel(:);
9
10 a(b==1)=a(b==1)+(rand(sum(b),1)<p_inflow);
11
12 v(:)=a;

```

Listing A.12. inflow.m

```

1 function v = nascitamorte_pressione(v, P, K, p, q)
2 %Funzione che prende in input una matrice v a valori interi positivi, una
3 %matrice pressione P delle stesse dimensioni, una carrying capacity K, una
4 %probabilita' di nascita p e una di morte q e restituisce la matrice
5 %ottenuta dopo riproduzione e morte. Se la pressione e' superiore a K, le
6 %cellule muoiono prima a tasso p per riequilibrare.
7 %NB: le nascite precedono le morti, muoiono anche i neonati
8
9
10 v=v+binornd(v,p*(1-P/K).*(P<K));
11 v=v-binornd(v,p*(P/K-1).*(P>=K)); %muoiono le eventuali cellule in eccesso
12 v=binornd(v,1-q);

```

Listing A.13. nascitamorte_pressione.m

```

1 function w = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion(v,c,theta,chi,cmax)
2 %Funzione che prende in input un vettore colonna a valori interi positivi
3 %di lunghezza almeno 3, un vettore di concentrazione chimica della stessa
4 %dimensione, la probabilita' massima di moto e il valore che normalizza la
5 %concentrazione e restituisce il vettore ottenuto compiendo un passo di
6 %un passeggiata secondo chemotassi
7
8 % c=min(c, cmax);
9
10 % P_destra=[P(2:n);0];

```

```

11 % P_sinistra=[0;P(1:n-1)];
12 %
13 % a=v(2:n-1);
14 %
15 %NB: per usare mnrnd e' fondamentale che i vettori siano colonne
16 prob_s=theta/2+chi*subplus(c(1:end-2)-c(2:end-1))/(2*cmax);
17 prob_d=theta/2+chi*subplus(c(3:end)-c(2:end-1))/(2*cmax);
18
19 b=mnrnd(v(2:end-1),[prob_s 1-prob_s-prob_d prob_d]);
20
21 w=[b(:,1);0;0]+[0;b(:,2);0]+[0;0;b(:,3)];
22
23 %estremi
24 a=binornd(v(1),theta/2+chi*subplus(c(2)-c(1))/(2*cmax));
25 w(1)=w(1)+v(1)-a;
26 w(2)=w(2)+a;
27
28 a=binornd(v(end),theta/2+chi*subplus(c(end-1)-c(end))/(2*cmax));
29 w(end)=w(end)+v(end)-a;
30 w(end-1)=w(end-1)+a;

```

Listing A.14. passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion.m

```

1 function w = passeggiata_unod_smorzata(v,theta)
2 %Funzione che prende in input un vettore colonna a valori interi positivi
3 %di lunghezza almeno 3 e restituisce il vettore
4 %ottenuto compiendo un passo di una passeggiata aleatoria simmetrica con
5 %probabilita' di restare sul posto pari a 1-theta.
6
7 n=length(v);
8
9 % P_destra=[P(2:n);0];
10 % P_sinistra=[0;P(1:n-1)];
11
12 % a=v(2:n-1);
13
14 %NB: per usare mnrnd e' fondamentale che i vettori siano colonne
15 b=mnrnd(v(2:n-1),[theta/2 1-theta theta/2]);
16
17 w=[b(:,1);0;0]+[0;b(:,2);0]+[0;0;b(:,3)];
18
19 %estremi
20 a=binornd(v(1),theta/2);
21 w(1)=w(1)+v(1)-a;
22 w(2)=w(2)+a;
23
24 a=binornd(v(n),theta/2);
25 w(n)=w(n)+v(n)-a;
26 w(n-1)=w(n-1)+a;

```

Listing A.15. passeggiata_unod_smorzata.m

```

1 function v = T_kill(v, T_cell, z)
2 % Uccisione stocastica delle cellule (non infette) da parte delle T
3
4 prob_max = 1;
5 v = binornd(v, 1 - min(prob_max, z * T_cell));
6
7 % Questa funzione e' gia' generica e funziona anche se applicata solo a cellule U

```

Listing A.16. T_kill.m

A.2 Caso di assenza di virus oncolitici con ostacolo all'infiltrazione immunitaria

Modello computazionale ibrido

```

1 theta_1 = 2 * Du * tau / delta^2;
2 theta_T = 2 * DT * tau / delta^2;
3 nu = 2 * chit * tau * cstar / delta^2;
4 Dc_ag = Dc * tau / delta^2;
5
6 T = T_pde / tau;
7 griglia = L / delta;
8 griglia_uninf = cell_uninf / delta;
9 n_uninf = h_uninf * delta;
10
11 U = zeros(2 * griglia + 1, T_pde + 1);
12 Tcell = zeros(2 * griglia + 1, T_pde + 1);
13 c = zeros(2 * griglia + 1, T_pde + 1);
14 vessel = ones(2 * griglia + 1, 1);
15
16 % Maschera inflow: solo 40% sinistro (o destro) del dominio
17 mask = zeros(2 * griglia + 1, 1);
18 mask(1:round(0.4 * length(mask))) = 1;
19 %mask(end - round(0.4 * length(mask)) + 1:end) = 1;
20
21 % Inizializzazione cellule non infette
22 U(:, 1) = [zeros(griglia - griglia_uninf, 1);
23             n_uninf * ones(2 * griglia_uninf + 1, 1);
24             zeros(griglia - griglia_uninf, 1)];
25
26 U_temp = U(:, 1);
27 Tc_temp = Tcell(:, 1);
28 c_temp = c(:, 1);
29
30 for i = 2:T + 1
31     P = U_temp; % Pressione basata solo sulle U
32
33     % Diffusione cellule U e T con chemotassi
34     U_temp = passeggiata_unod_smorzata(U_temp, theta_1);
35     Tc_temp = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(Tc_temp, c_temp, U_temp, theta_T
36             , nu, cstar, w_max);
37
38     % Nascita/morte per pressione
39     U_temp = nascitamorte_pressione(U_temp, P, K * delta, p * tau, 0);
40     Tc_temp = nascitamorte_pressione(Tc_temp, P, K * delta, 0, qT * tau);
41
42     % Inflow T solo nella regione mascherata
43     Tc_temp = inflow_masked(Tc_temp, alphaz * sum(U_temp) * delta * tau, vessel, mask);
44
45     % Uccisione da parte del sistema immunitario
46     U_temp = T_kill(U_temp, Tc_temp, min(1, zU * tau / delta));
47
48     % Dinamica della sostanza chimica
49     c_temp = dinamicac_unod(c_temp, Dc_ag, zeros(size(U_temp)), alphac * tau / delta, ...
50             U_temp, gammac * tau / delta, cstar, qc * tau);
51
52     % Controllo NaN
53     if any(isnan(U_temp)) || any(isnan(Tc_temp))
54         i
55     end
56
57     % Salvataggio delle variabili ogni ora intera
58     t = (i - 1) * tau;
59     if t == floor(t)
60         U(:, t + 1) = U_temp;
61         Tcell(:, t + 1) = Tc_temp;
62         c(:, t + 1) = c_temp;
63
64         figure(1)
65         clf
66         subplot(1, 2, 1)
67         plot(U_temp / delta)

```

```

68     title("Cellule non infette")
69
70     subplot(1, 2, 2)
71     plot(Tc_temp / delta)
72     title("Cellule T")
73
74 end

```

Listing A.17. c_agents_immune_oned.m

```

1 clearvars
2 c_parameters_immune_oned
3
4 L = 10;
5 T_pde = 1000;
6 maxit = 1;
7 delta = 0.05;
8 tau = 0.01;
9 dx = 0.05;
10 dt = 1e-3;
11 cell_uninf = Ru;
12 h_uninf = 0.9 * K;
13
14 space = [-L L];
15
16 chiT = chiT / 10;
17 zU = zU / 2;
18 S_z = 0.05;
19
20 % Aggiunta del parametro di ostacolo all'infiltrazione
21 w_max = 0.4 * K;
22
23 tic
24 c_pde_immune_oned
25 time_pde = toc;
26
27 tic
28 seed = 1;
29 rng(seed)
30 c_agents_immune_oned
31 time_agents = toc;
32
33 U_plot = U;
34 Tcell_plot = Tcell;
35 c_plot = c;
36
37 h = figure(1); clf
38 vid = VideoWriter('video');
39 vid.FrameRate = 4;
40 c_video_oned_immune
41
42 figure(2)
43 clf
44 U_sum = sum(U);
45 T_sum = sum(Tcell);
46 u1_sum = sum(u1') * dx;
47 u3_sum = sum(u3') * dx;
48
49 plot(0:T_pde, U_sum, 'LineWidth', 2)
50 hold on
51 plot(0:T_pde, T_sum, 'LineWidth', 2)
52 hold on
53 plot(0:T_pde, u1_sum, 'k:', 'LineWidth', 2)
54 hold on
55 plot(0:T_pde, u3_sum, 'k:', 'LineWidth', 2)
56
57 axis([0 T_pde 0 max(u1_sum)])
58
59 legend('Uninfected', 'Immune', 'Location', 'northwest')

```

Listing A.18. c_main_immune_oned.m

```

1 p = log(2)/37;
2 alpha = 3500; % utilizzato senza infezione
3 Du = ((6.2 - 2.6)/2 / 40 / 24)^2 / p; % diffusione cellule non infette
4 Di = Du; % rimosso dal modello
5 K = 1e4;
6 Ru = 2.6; % raggio iniziale non infette in mm
7 % Ri = 1; % rimosso
8
9 Dc = 0.8/24;
10 qc = 2/24;
11 cstar = 5^(1/3);
12 alphac = 2.5 / K;
13 gammac = alphac / 50;
14
15 qT = 0.18 / 24;
16 alphaz = qT / 50;
17
18 zU = 10 / K / 10;
19 DT = 0.0023;
20 chiT = 1.65;
21 w_max = 0.4 * K; % soglia oltre la quale le cellule T non riescono a infiltrarsi

```

Listing A.19. c_parameters_immune_oned.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all’infiltrazione
  immunitaria (e’ lo stesso di A.8)

```

Listing A.20. c_pde_immune_oned.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all’infiltrazione
  immunitaria (e’ lo stesso di A.9)

```

Listing A.21. c_video.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all’infiltrazione
  immunitaria (e’ lo stesso di A.10)

```

Listing A.22. c_video_oned_immune.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all’infiltrazione
  immunitaria (e’ lo stesso di A.11)

```

Listing A.23. dinamicac_unod.m

```

1 % Va al posto di inflow.m che era usato nel caso di assenza di virus oncolitici senza
  ostacolo all’infiltrazione immunitaria
2 function v = inflow_masked(v, p_inflow, vessel, mask)
3 % Inflow condizionato a regioni definite da ‘mask’
4 % mask vale 1 dove l’inflow e’ permesso, 0 altrove
5 % vessel vale 1 nei punti dei vasi
6
7 a = v(:);
8 b = vessel(:) .* mask(:); % solo dove entrambe sono 1
9
10 a(b == 1) = a(b == 1) + (rand(sum(b), 1) < p_inflow);
11
12 v(:) = a;

```

Listing A.24. inflow_masked.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
    immunitaria (e' lo stesso di A.13)

```

Listing A.25. nascitamorte_pressione.m

```

1 % Va al posto di passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion.m che era usato nel caso di assenza di
2 % virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione immunitaria
3 function w = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(v, c, U, theta, chi, cmax, w_max)
4 % Movimento stocastico con chemotassi e ostacolo all'infiltrazione
5 % v      = T-cell attuali
6 % c      = chemoattrattante
7 % U      = densita' tumorale (ostacolo)
8 % theta  = probabilita' massima di diffusione
9 % chi    = coefficiente di chemotassi
10 % cmax   = scala normalizzante per chemotassi
11 % w_max  = soglia oltre la quale si blocca il movimento
12
13 n = length(v);
14 w = zeros(n,1);
15
16 % Calcolo della mobilita' locale
17 densita = U;
18 mobilita = max(0, 1 - densita / w_max);
19
20 % Movimento interno (escludendo i bordi)
21 theta_eff = theta * mobilita(2:end-1);
22 chi_eff = chi * mobilita(2:end-1);
23
24 prob_s = theta_eff / 2 + chi_eff .* subplus(c(1:end-2) - c(2:end-1)) / (2 * cmax);
25 prob_d = theta_eff / 2 + chi_eff .* subplus(c(3:end) - c(2:end-1)) / (2 * cmax);
26 prob_c = 1 - prob_s - prob_d;
27
28 % Multinomial sampling per celle interne
29 b = mnrnd(v(2:end-1), [prob_s, prob_c, prob_d]);
30
31 % Ricomposizione del nuovo vettore
32 w = [b(:,1); 0; 0] + [0; b(:,2); 0] + [0; 0; b(:,3)];
33
34 % BORDO SINISTRO
35 theta_edge = theta * mobilita(1);
36 chi_edge = chi * mobilita(1);
37 p_dx = theta_edge / 2 + chi_edge * subplus(c(2) - c(1)) / (2 * cmax);
38 p_cx = 1 - p_dx;
39
40 a = mnrnd(v(1), [p_cx, p_dx]);
41 w(1) = a(1);
42 w(2) = w(2) + a(2);
43
44 % BORDO DESTRO
45 theta_edge = theta * mobilita(end);
46 chi_edge = chi * mobilita(end);
47 p_sx = theta_edge / 2 + chi_edge * subplus(c(end-1) - c(end)) / (2 * cmax);
48 p_dx = 1 - p_sx;
49
50 a = mnrnd(v(end), [p_sx, p_dx]);
51 w(end-1) = w(end-1) + a(1);
52 w(end) = a(2);

```

Listing A.26. passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
    immunitaria (e' lo stesso di A.15)

```

Listing A.27. passeggiata_unod_smorzata.m

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
    immunitaria (e' lo stesso di A.16)

```

Listing A.28. T_kill.m

A.3 Caso di presenza virus oncolitici

Analisi di stabilità/instabilità

(a) Diagramma di biforcazione

```

1  %% =====
2  % DIAGRAMMA DI BIFORCAZIONE per il sistema ODE (viroterapia oncolitica)
3  % - Considera TUTTI e 3 gli equilibri:
4  %   E1: assenza di tumore
5  %   E2: solo tumore non infetto
6  %   E3: infezione attiva (coesistenza)
7  %
8  % - Classificazione stabilita': nodo / fuoco / sella (indici 1 o 2) + casi critici
9  % - Rilevamento Hopf via criteri di Routh-Hurwitz per sistemi 3x3
10 % - Marcatori: HB (Hopf), TC (transcritica / soglie d'invasione)
11 % - Messaggi, etichette e commenti interamente in italiano
12 %
13 % ATTENZIONE:
14 % * Personalizzare i parametri di base e gli intervalli di scansione in funzione
15 %   della tesi. I valori di default sono ragionevoli e servono come template.
16 % * Il codice e' strutturato per essere robusto ai casi limite; usare 'tol' con cura.
17 %
18 %% =====
19
20 clear; close all; clc;
21
22 %% ----- PARAMETRI DI BASE -----
23 par.p    = 1.87e-2;    % proliferazione tumore (h^-1)
24 par.q    = 8.34e-3;    % clearance cellule infette (h^-1)
25 par.q_z  = 7.50e-3;    % decay cellule immunitarie (h^-1)
26 par.S_z  = 5.00e-2;    % sorgente baseline immunitaria (cells/h)
27 par.K    = 1.00e4;     % capacita' portante (cells)
28 par.zeta = 5.00e-1;    % forza citotossica immunitaria (h^-1)
29 par.alpha= 5.00e-2;    % reclutamento immunitario indotto da i (h^-1)
30 par.beta = 3.00e-2;    % efficienza d'infezione virale (h^-1)
31
32 % Tolleranze numeriche e opzioni grafiche
33 tol.zero = 1e-10;      % soglia per "zero numerico"
34 tol.exists = 1e-12;     % soglia positività' (esistenza biologica)
35 tol.hopf = 1e-6;       % soglia/criterio Hopf (gap di RH)
36 msz      = 7;          % dimensione marker
37
38 % Parametri di scansione (intervalli intorno ai valori di base):
39 % Nota: gli intervalli sono volutamente ampi; adattarli in tesi per mettere in evidenza i
40 % fenomeni.
41 scan.alpha = linspace(max(0, 0.00*par.alpha), 4.00*par.alpha, 800);
42 scan.zeta  = linspace(max(0, 0.10*par.zeta ), 6.00*par.zeta , 800);
43 scan.beta   = linspace(max(1e-6, 0.10*par.beta), 5.00*par.beta, 800);
44
45 % Elenco dei parametri da scansionare (ognuno genera una figura dedicata)
46 paramList = {'alpha','zeta','beta'};
47
48 %% ----- LOOP PRINCIPALE SUI PARAMETRI DI CONTROLLO -----
49 for ip = 1:numel(paramList)
50   ctrlName = paramList{ip};
51   switch ctrlName
52     case 'alpha', ctrlVals = scan.alpha;
53     case 'zeta',  ctrlVals = scan.zeta;
54     case 'beta',  ctrlVals = scan.beta;
55     otherwise,   error('Parametro di controllo "%s" non riconosciuto.', ctrlName);
56   end
57
58   % Preallocazioni (per velocità' e robustezza)

```

```

58 n = numel(ctrlVals);
59 % E1
60 U1 = nan(1,n); I1 = nan(1,n); Z1 = nan(1,n);
61 stab1 = strings(1,n); stable1 = false(1,n);
62 % E2
63 U2 = nan(1,n); I2 = nan(1,n); Z2 = nan(1,n);
64 stab2 = strings(1,n); stable2 = false(1,n); exist2 = false(1,n);
65 % E3
66 U3 = nan(1,n); I3 = nan(1,n); Z3 = nan(1,n);
67 stab3 = strings(1,n); stable3 = false(1,n); exist3 = false(1,n);
68 % Diagnostica Routh-Hurwitz per E3
69 T3 = nan(1,n); M23 = nan(1,n); D3 = nan(1,n); RHgap = nan(1,n);
70
71 % Soglie/marker
72 idxHB = []; xHB = []; yHB = []; labHB = {};% Hopf su E3
73 idxTC1 = []; xTC1= []; yTC1= []; labTC1= {};% Transcritica E1<->E2 sul piano i=0
74 idxVI = []; xVI = []; yVI = []; labVI = {};% Soglia invasione virale su E2 (lambda_i
75 =0)
76 idxIO = []; xIO = []; yIO = []; labIO = {};% Frontiera esistenza E3 (i==0)
77
78 % ----- Scansione -----
79 for k = 1:n
80 % Aggiorna parametro di controllo
81 par_k = par;
82 par_k.(ctrlName) = ctrlVals(k);
83
84 % ===== Equilibrio E1 =====
85 U1(k) = 0;
86 I1(k) = 0;
87 Z1(k) = par_k.S_z/max(par_k.q_z,eps);
88 % Autovalori analitici in E1
89 lam1 = -par_k.q_z;
90 lam2 = par_k.p - (par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.K*par_k.q_z);
91 lam3 = -par_k.q - (par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.K*par_k.q_z);
92 [stable1(k), stab1(k)] = classify_by_eigs([lam1, lam2, lam3], tol);
93
94 % ===== Equilibrio E2 =====
95 U2(k) = par_k.K - (par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.p*par_k.q_z);
96 I2(k) = 0;
97 Z2(k) = Z1(k);
98 exist2(k) = (U2(k) > tol.exists); % esistenza biologica
99 if exist2(k)
100 % Autovalori analitici in E2
101 lam_u = -par_k.p + (par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.K*par_k.q_z); % = -lambda (nel
102 testo)
103 lam_i = par_k.beta - (par_k.beta*par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.K*par_k.p*par_k.
104 q_z) ...
105 - par_k.q - (par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.K*par_k.q_z);
106 lam_z = -par_k.q_z;
107 [stable2(k), stab2(k)] = classify_by_eigs([lam_u, lam_i, lam_z], tol);
108
109 % Soglia di invasione virale su E2: lam_i = 0
110 if k>1
111 prev = par; prev.(ctrlName) = ctrlVals(k-1);
112 lam_i_prev = prev.beta - (prev.beta*prev.zeta*prev.S_z)/(prev.K*prev.p*prev.
113 q_z) ...
114 - prev.q - (prev.zeta*prev.S_z)/(prev.K*prev.q_z);
115 if sign(lam_i_prev) ~= sign(lam_i)
116 % Interpolazione lineare del punto soglia
117 x0 = interp1([lam_i_prev, lam_i],[ctrlVals(k-1), ctrlVals(k)], 0);
118 idxVI(end+1) = k;
119 xVI(end+1) = x0;
120 yVI(end+1) = max(U2(k),0);
121 labVI{end+1} = 'VI:入侵virale(E2)';
122 end
123 end
124 else
125 stab2(k) = "non esiste (u*<=0)";
126 end

```

```

123
124 % ===== Equilibrio E3: infezione attiva (formule corrette) =====
125 [u3,i3,z3, ok3, msg3] = eq3_equilibrium(par_k, tol);
126 if ok3
127   U3(k) = u3; I3(k) = i3; Z3(k) = z3;
128   exist3(k) = true;
129
130 % Jacobiana in E3 e autovalori
131 J3 = jacobian_at(u3,i3,z3, par_k);
132 ev = eig(J3);
133 [stable3(k), stab3(k)] = classify_by_eigs(ev, tol);
134
135 % Invarianti e gap di Routh-Hurwitz per Hopf
136 [T3(k), M23(k), D3(k)] = invariants_TMD(J3);
137 a2 = -T3(k); a1 = M23(k); a0 = -D3(k);
138 RHgap(k) = a2*a1 - a0; % condizione RH: a2>0, a1>0, a0>0, RHgap>0
139
140 % Frontiera i*=0 (esistenza E3) e' utile per transizioni E2<->E3
141 if k>1
142   [~,i3prev,~, ok3prev,-] = eq3_equilibrium(setfield(par, ctrlName, ctrlVals(k-1)), tol); %#ok<SLFD>
143   if ok3prev && sign(i3prev) ~= sign(i3)
144     x0 = interp1([i3prev, i3],[ctrlVals(k-1), ctrlVals(k)], 0);
145     idxI0(end+1) = k; xI0(end+1) = x0; yI0(end+1) = max(i3,0);
146     labI0{end+1} = 'Frontiera i^*=0 (E3)';
147   end
148 end
149
150 % Rilevamento Hopf: cambio di segno del RHgap con a2,a1,a0>0
151 if k>1 && !isnan(RHgap(k-1))
152   a2p = -T3(k-1); a1p = M23(k-1); a0p = -D3(k-1);
153   if (a2p>0 && a1p>0 && a0p>0 && a2>0 && a1>0 && a0>0) ...
154     && (RHgap(k-1) * RHgap(k) < 0)
155     x0 = interp1([RHgap(k-1), RHgap(k)],[ctrlVals(k-1), ctrlVals(k)], 0);
156     idxHB(end+1) = k;
157     xHB(end+1) = x0;
158     yHB(end+1) = max(i3,0);
159     labHB{end+1} = 'HB: biforcazione di Hopf (E3)';
160   end
161 end
162 else
163   % non esiste biologicamente o denominatore non valido
164   stab3(k) = "non esiste (i*<=0 o u*<=0)";
165   if ~isempty(msg3)
166     % messaggio tecnico opzionale
167     % fprintf('[E3] %s\n', msg3);
168   end
169 end
170
171 % ===== Soglia transcr. E1<->E2 (piano i=0): lambda = 0 =====
172 lambda_k = par_k.p - (par_k.zeta*par_k.S_z)/(par_k.K*par_k.q_z);
173 if k>1
174   prev = par; prev.(ctrlName) = ctrlVals(k-1);
175   lambda_prev = prev.p - (prev.zeta*prev.S_z)/(prev.K*prev.q_z);
176   if sign(lambda_prev) ~= sign(lambda_k)
177     x0 = interp1([lambda_prev, lambda_k],[ctrlVals(k-1), ctrlVals(k)], 0);
178     idxTC1(end+1) = k; xTC1(end+1) = x0; yTC1(end+1) = 0;
179     labTC1{end+1} = 'TC: transcritica (E1<->E2, i=0)';
180   end
181 end
182 end % fine scansione
183
184 % ----- PLOT: 3 pannelli (u*, i*, z*) -----
185 f = figure('Color','w','Name',sprintf('Diagramma di biforcazione: %s', ctrlName));
186 tl = tiledlayout(3,1,'TileSpacing','compact','Padding','compact');
187
188 % ----- Pannello 1: u* -----
189 nexttile; hold on; grid on;

```

```

190 title(sprintf('Rami di equilibrio: %s (parametro di controllo: %s)', ctrlName), ...
191     'FontWeight','bold');
192 xlabel(sprintf('%s', ctrlName)); ylabel('u*(cell)');
193
194 % E1
195 plot_branch(ctrlVals, U1, stable1, 'E1', 'r', 'k');
196 % E2 (solo dove esiste)
197 plot_branch(ctrlVals(exist2), U2(exist2), stable2(exist2), 'E2', 'r', 'k');
198 % E3 (solo dove esiste)
199 plot_branch(ctrlVals(exist3), U3(exist3), stable3(exist3), 'E3', 'r', 'k');
200
201 % marker soglie su u*
202 plot_markers(ctrlName, xTC1, yTC1, 'o', [0 0.45 0.74], msz, labTC1); % TC
203 plot_markers(ctrlName, xVI, yVI, 's', [0.85 0.33 0.10], msz, labVI); % VI
204 plot_markers(ctrlName, xHB, yHB, '^', [0.13 0.55 0.13], msz, labHB); % HB
205 legend('show','Location','best'); box on;
206
207 % ----- Pannello 2: i* -----
208 nexttile; hold on; grid on;
209 title(sprintf('Rami di equilibrio: %s (parametro di controllo: %s)', ctrlName), ...
210     'FontWeight','bold');
211 xlabel(sprintf('%s', ctrlName)); ylabel('i*(cell)');
212
213 plot_branch(ctrlVals, I1, stable1, 'E1', 'r', 'k'); % i*=0
214 plot_branch(ctrlVals(exist2), I2(exist2), stable2(exist2), 'E2', 'r', 'k'); % i*=0
215 plot_branch(ctrlVals(exist3), I3(exist3), stable3(exist3), 'E3', 'r', 'k');
216
217 plot_markers(ctrlName, xIO, yIO, 'd', [0.49 0.18 0.56], msz, labIO); % i*=0 (E3)
218 plot_markers(ctrlName, xHB, yHB, '^', [0.13 0.55 0.13], msz, labHB); % HB
219 legend('show','Location','best'); box on;
220
221 % ----- Pannello 3: z* -----
222 nexttile; hold on; grid on;
223 title(sprintf('Rami di equilibrio: %s (parametro di controllo: %s)', ctrlName), ...
224     'FontWeight','bold');
225 xlabel(sprintf('%s', ctrlName)); ylabel('z*(cell)');
226
227 plot_branch(ctrlVals, Z1, stable1, 'E1', 'r', 'k');
228 plot_branch(ctrlVals(exist2), Z2(exist2), stable2(exist2), 'E2', 'r', 'k');
229 plot_branch(ctrlVals(exist3), Z3(exist3), stable3(exist3), 'E3', 'r', 'k');
230
231 plot_markers(ctrlName, xHB, yHB, '^', [0.13 0.55 0.13], msz, labHB); % HB
232 legend('show','Location','best'); box on;
233
234 % Titolo generale
235 title tl, sprintf('Diagramma di biforcazione a parametro di controllo: %s', ctrlName),
236 ...
237 'FontSize', 12, 'FontWeight','bold');
238
239 end % fine loop parametri
240
241 %% ====== FUNZIONI LOCALI ======
242
243 function [ok, type] = classify_by_eigs(ev, tol)
244 % CLASSIFICA LA NATURA LOCALE IN BASE AGLI AUTOVALORI (reali/complessi)
245 % Restituisce:
246 % ok : vero se asintoticamente stabile
247 % type : descrizione (nodo stabile, fuoco stabile, sella, ecc.)
248 if ~isvector(ev); ev = diag(ev); end
249 re = real(ev(:)); imv = imag(ev(:));
250 pos = sum(re > +1e-12);
251 neg = sum(re < -1e-12);
252 zer = numel(re) - pos - neg;
253
254 % Stabilità' asintotica = tutte le parti reali < 0
255 ok = all(re < -1e-12);
256
257 if ok
258     if any(abs(imv) > 1e-9)

```

```

255     type = "fuoco stabile (parti reali negative)";
256 else
257     type = "nodo stabile (tutti reali negativi)";
258 end
259 return;
260
261 % Casi instabili o critici
262 if zer>0
263     type = "critico (non iperbolico: parte reale zero)";
264     return;
265 end
266 if pos==1 && neg==2
267     if any(abs(imv) > 1e-9)
268         type = "sella (indice 1) con componente oscillatoria";
269     else
270         type = "sella (indice 1)";
271     end
272     return;
273 end
274 if pos==2 && neg==1
275     type = "sella (indice 2)";
276     return;
277 end
278 if pos==3
279     if any(abs(imv) > 1e-9)
280         type = "fuoco instabile (tutti con Re>0, coppia complessa)";
281     else
282         type = "nodo instabile (tutti reali positivi)";
283     end
284     return;
285 end
286 % Caso residuale
287 type = "indeterminato (verificare)";
288
289 end
290
291
292 function [u3,i3,z3, ok, msg] = eq3_equilibrium(par, tol)
293 % EQUILIBRIO DI COESISTENZA (E3) con le FORMULE CORRETTE (errata corrigere)
294
295 msg = "";
296 % Denominatore (positivo per parametri positivi)
297 denom = (par.beta + par.p) * (par.alpha * par.zeta + par.beta * par.q_z);
298 if denom <= tol.zero
299     ok = false; u3=nan; i3=nan; z3=nan;
300     msg = "Denominatore nullo o non positivo in i^* (E3).";
301     return;
302 end
303 num = par.K * par.p * par.q_z * (par.beta - par.q) - par.zeta * par.S_z * (par.beta +
304     par.p);
305 i3 = num / denom;
306 z3 = par.alpha * i3 / par.q_z + par.S_z / par.q_z;
307
308 if par.beta <= tol.zero
309     ok = false; u3=nan; z3=nan;
310     msg = "beta troppo piccolo o nullo: u^* non definito.";
311     return;
312 end
313 u3 = par.K * par.q / par.beta + (par.zeta/par.beta) * z3;
314
315 % Esistenza biologica: u*, i*, z* > 0 (entro tolleranza)
316 ok = (i3 > tol.exists) && (u3 > tol.exists) && (z3 > tol.exists);
317 if ~ok
318     msg = "E3 non biologico (i^*<=0 o u^*<=0 o z^*<=0).";
319 end
320
321
322 function J = jacobian_at(u,i,z, par)

```

```

323 % JACOBIANA del sistema valutata in (u,i,z)
324
325 J11 = par.p - (2*par.p*u)/par.K - (par.p*i)/par.K - (par.beta*i)/par.K - (par.zeta*z)/
326 par.K;
327 J12 = -(par.p/par.K)*u - (par.beta/par.K)*u;
328 J13 = -(par.zeta/par.K)*u;
329
330 J21 = (par.beta/par.K)*i;
331 J22 = (par.beta/par.K)*u - par.q - (par.zeta/par.K)*z;
332 J23 = -(par.zeta/par.K)*i;
333
334 J31 = 0;
335 J32 = par.alpha;
336 J33 = -par.q_z;
337
338 J = [J11 J12 J13; J21 J22 J23; J31 J32 J33];
339
340
341 function [T, M2, D] = invariants_TMD(J)
342 % INVARIANTI del polinomio caratteristico:
343 % chi(lambda) = lambda^3 - (tr J) lambda^2 + (somma minori principali 2x2) lambda - det J
344 % Routh-Hurwitz: a2=-T>0, a1=M2>0, a0=-D>0, e a2*a1>a0
345 T = trace(J);
346 % M2: 1/2[(tr J)^2 - tr(J^2)]
347 M2 = 0.5*((trace(J))^2 - trace(J.*J));
348 D = det(J);
349
350
351
352 function plot_branch(x, y, stableMask, labelName, colStable, colUnst)
353 % TRACCIA un ramo di equilibrio distinguendo tratti stabili/instabili
354 % y puo' contenere NaN: verranno ignorati
355 y = y(:); x = x(:); stableMask = logical(stableMask(:));
356 % Segmenti stabili
357 xs = x; ys = y; xs(~stableMask) = NaN; ys(~stableMask) = NaN;
358 p1 = plot(xs, ys, '--', 'Color', colStable, 'LineWidth', 2.0, ...
359 'DisplayName', sprintf('%s_(stabile)', labelName));
360 % Segmenti instabili
361 xu = x; yu = y; xu(stableMask) = NaN; yu(stableMask) = NaN;
362 p2 = plot(xu, yu, '--', 'Color', colUnst, 'LineWidth', 1.5, ...
363 'DisplayName', sprintf('%s_(instabile)', labelName));
364 % Per evitare doppiioni in legenda quando i tratti non esistono
365 if all(isnan(xs)), set(p1,'HandleVisibility','off'); end
366 if all(isnan(xu)), set(p2,'HandleVisibility','off'); end
367
368
369
370 function plot_markers(ctrlName, xvec, yvec, mkr, rgb, msz, labels)
371 % PLOT dei marcatori (HB, TC, VI, i=0) con etichetta
372 if isempty(xvec), return; end
373 for j=1:numel(xvec)
374 if ~isnan(xvec(j)) && ~isnan(yvec(j))
375 plot(xvec(j), yvec(j), mkr, 'MarkerSize', msz, ...
376 'MarkerFaceColor', rgb, 'MarkerEdgeColor', 'k', ...
377 'DisplayName', labels{j});
378 % Etichetta spostata leggermente
379 dx = 0.01*(max(xvec)-min(xvec)+eps);
380 dy = 0.02*(max(yvec)-min(yvec)+1);
381 text(xvec(j)+dx, yvec(j)+dy, labels{j}, 'Color', rgb, ...
382 'FontSize', 9, 'FontAngle','italic');
383 end
384 end
385 end

```

Listing A.29. Diagramma_biforcazione_inf.m

(b) Simulazioni dinamiche

```

1 %% =====
2 % SIMULAZIONI DINAMICHE per il modello ODE (viroterapia oncolitica)
3 % - Traiettorie temporali  $u(t)$ ,  $i(t)$ ,  $z(t)$  con vincolo di NON-NEGATIVITA
4 % - Considera TUTTI e 3 gli equilibri:
5 %     E1: assenza di tumore
6 %     E2: solo tumore non infetto
7 %     E3: infezione attiva (coesistenza)
8 %
9 % - Classificazione stabilita' (nodo/fuoco/sella) e diagnostica Hopf (RH)
10 % - Scelta automatica ODE45 (non-stiff) / ODE15s (stiff) con Jacobiano
11 %% =====
12
13 clear; close all; clc;
14
15 %% ----- PARAMETRI DI BASE (personalizzare per la tesi) -----
16 par.p = 1.87e-2; % proliferazione tumore (1/h)
17 par.q = 8.34e-3; % clearance cellule infette (1/h)
18 par.q_z = 7.50e-3; % decadimento cellule immunitarie (1/h)
19 par.S_z = 5.00e-2; % sorgente baselina immunitaria (cell/h)
20 par.K = 1.00e4; % capacita' portante (cell)
21 par.zeta = 5.00e-1; % forza citotossica immunitaria (1/h)
22 par.alpha = 5.00e-2; % reclutamento immunitario indotto da i (1/h)
23 par.beta = 3.00e-2; % efficienza di infezione virale (1/h)
24
25 % Tolleranze e opzioni generali
26 tol.zero = 1e-12; % per test di "zero numerico"
27 tol.exists = 1e-12; % per test di esistenza biologica (>0)
28 tol.hopf = 1e-7; % soglia diagnostica Hopf (gap RH ~ 0)
29 MAXPOP = 1e2*par.K; % soglia di sicurezza per evento di arresto
30
31 % Verifica parametri di base
32 check_param_consistency(par, tol);
33
34 %% ----- Calcolo degli equilibri (E1, E2, E3) -----
35 [E1, ok1, info1] = equilibrium_E1(par, tol);
36 [E2, ok2, info2] = equilibrium_E2(par, tol);
37 [E3, ok3, info3] = equilibrium_E3(par, tol);
38
39 % Classificazione stabilita' (autovalori della Jacobiana in ciascun equilibrio)
40 if ok1
41     J1 = jacobian_state([E1.u; E1.i; E1.z], par);
42     [stab1, txt1] = classify_by_eigs(eig(J1));
43 else
44     stab1 = "non definito"; txt1 = info1;
45 end
46
47 if ok2
48     J2 = jacobian_state([E2.u; E2.i; E2.z], par);
49     [stab2, txt2] = classify_by_eigs(eig(J2));
50 else
51     stab2 = "non definito"; txt2 = info2;
52 end
53
54 if ok3
55     J3 = jacobian_state([E3.u; E3.i; E3.z], par);
56     [stab3, txt3] = classify_by_eigs(eig(J3));
57     % Diagnostica Routh-Hurwitz per Hopf
58     [T3,M23,D3] = invariants_TMD(J3);
59     a2 = -T3; a1 = M23; a0 = -D3;
60     RHgap = a2*a1 - a0;
61 else
62     stab3 = "non definito"; txt3 = info3; RHgap = NaN;
63 end
64
65 % Stampa riepilogo in console
66 fprintf('===== RIEPILOGO EQUILIBRI =====\n');
67 disp_equilibrium("E1 (assenza di tumore)", E1, ok1, txt1);
68 disp_equilibrium("E2 (solo tumore non infetto)", E2, ok2, txt2);
69 disp_equilibrium("E3 (infezione attiva)", E3, ok3, txt3);

```

```

70 if ok3
71   fprintf('uu[E3]uRouth-Hurwitz:ua2=%.3e,ua1=%.3e,ua0=%.3e,ugap=a2*a1-a0=%.3e\n', a2, a1,
72     a0, RHgap);
73   if a2>0 && a1>0 && a0>0 && abs(RHgap) < tol.hopf
74     fprintf('uu[E3]u***uVicinanzaubiforcazioneudiHopfu(gapu~u0)u***\n');
75   end
76 fprintf('=====\\n\\n');
77
78 %% ----- Configurazione simulazioni -----
79 % Tre simulazioni "di base": intorno a ciascun equilibrio disponibile.
80 % Ogni simulazione applica una piccola perturbazione percentuale (delta)
81 % e integra su un orizzonte temporale adattivo in base agli autovalori locali.
82
83 sc = []; ksc = 0;
84
85 % -- Simulazione intorno a E1
86 if ok1
87   ksc = ksc+1;
88   sc(ksc).nome = 'Sim-1:uintornouaE1u(assenzaudiutumore)';
89   sc(ksc).x0 = max([E1.u; E1.i; E1.z] .* (1+[0.05; 0.05; 0.00]) + [1e-6; 1e-6; 0], 0);
90   % piccola semina
91   sc(ksc).eq = E1; sc(ksc).ok = ok1; sc(ksc).txt = txt1;
92   sc(ksc).descr = 'Piccolauseminaudiutumoreueinfettousuufondoimmunebasale.';
93 end
94
95 % -- Simulazione intorno a E2
96 if ok2
97   ksc = ksc+1;
98   sc(ksc).nome = 'Sim-2:uintornouaE2u(soloutumoreunonuinfetto)';
99   seed_i = 1e-6*max(1,E2.u); % piccolo seme virale per test di invasione
100  sc(ksc).x0 = max([E2.u; 0; E2.z] .* (1+[0.02; 0; 0]) + [0; seed_i; 0], 0);
101  sc(ksc).eq = E2; sc(ksc).ok = ok2; sc(ksc).txt = txt2;
102  sc(ksc).descr = 'SemeviraleuminimooperutestareulausogliaudiinvazionevicinoaE2.';
103 end
104
105 % -- Simulazione intorno a E3
106 if ok3
107   ksc = ksc+1;
108   sc(ksc).nome = 'Sim-3:uintornouaE3u(infezioneattiva)';
109   sc(ksc).x0 = max([E3.u; E3.i; E3.z] .* (1+[0.03; -0.03; 0.02]), 0);
110   sc(ksc).eq = E3; sc(ksc).ok = ok3; sc(ksc).txt = txt3;
111   sc(ksc).descr = 'Perturbazioneusimmetricaperindagareusmorzamento/oscillazioni.';
112 end
113
114 if isempty(sc)
115   error('Nessunuequilibrioufisicoudisponibileconuiparametriuattuali.uModificareu"par".')
116   ;
117 end
118
119 %% ----- Loop sulle simulazioni -----
120 for j = 1:numel(sc)
121   fprintf('==>%s\\n', sc(j).nome);
122
123   % Scelta risolutore: stima stiffness dal Jacobiano in (x0)
124   J0 = jacobian_state(sc(j).x0, par);
125   ev0 = eig(J0);
126   stiff = is_stiff(ev0);
127   solver = ternary(stiff, @ode15s, @ode45);
128
129   % Orizzonte temporale suggerito dai tassi locali (periodi/tempi di rilassamento)
130   tf = suggest_tfinal(ev0);
131   tspan = [0, tf];
132
133   % Opzioni ODE: non-negativita', Jacobiano, Eventi
134   opts = odeset('RelTol',1e-8, 'AbsTol',1e-10, ...
135     'NonNegative',[1 2 3], ...
136     'Jacobian', @(t,y) jacobian_state(y,par), ...
137     'Events', @(t,y) blowup_event(t,y,MAXPOP));

```

```

136
137 % Integrazione
138 try
139   [t, X] = solver(@(tt,yy) rhs(tt,yy,par), tspan, sc(j).x0, opts);
140 catch ME
141   warning(['[', sc(j).nome, '] Integrazione fallita:', ME.message]);
142   continue;
143 end
144
145 % Post-process: estrai componenti
146 u = X(:,1); i = X(:,2); z = X(:,3);
147
148 % Figura: traiettorie temporali
149 fig = figure('Color','w','Name',sc(j).nome); tl = tiledlayout(3,1,'TileSpacing','compact'
150   , 'Padding', 'compact');
151
152 nexttile; hold on; grid on;
153 plot(t,u,'LineWidth',1.6); ylabel('u(t)[cell]');
154 plot_eq_refline(t, E1.u, ok1, '--', [0.6 0.6 0.6], 'E1');
155 if ok2, plot_eq_refline(t, E2.u, ok2, ':', [0.4 0.4 0.4], 'E2'); end
156 if ok3, plot_eq_refline(t, E3.u, ok3, '-.', [0.2 0.2 0.2], 'E3'); end
157 title(sprintf('%s - componente tumorale non infetta u(t)', sc(j).nome), 'FontWeight', 'bold');
158
159 nexttile; hold on; grid on;
160 plot(t,i,'LineWidth',1.6); ylabel('i(t)[cell]');
161 plot_eq_refline(t, E1.i, ok1, '--', [0.6 0.6 0.6], 'E1');
162 if ok2, plot_eq_refline(t, E2.i, ok2, ':', [0.4 0.4 0.4], 'E2'); end
163 if ok3, plot_eq_refline(t, E3.i, ok3, '-.', [0.2 0.2 0.2], 'E3'); end
164 title(sprintf('%s - componente infetta i(t)', sc(j).nome), 'FontWeight', 'bold');
165
166 nexttile; hold on; grid on;
167 plot(t,z,'LineWidth',1.6); ylabel('z(t)[cell]); xlabel('tempo t[h]');
168 plot_eq_refline(t, E1.z, ok1, '--', [0.6 0.6 0.6], 'E1');
169 if ok2, plot_eq_refline(t, E2.z, ok2, ':', [0.4 0.4 0.4], 'E2'); end
170 if ok3, plot_eq_refline(t, E3.z, ok3, '-.', [0.2 0.2 0.2], 'E3'); end
171 title(sprintf('%s - componente immunitaria z(t)', sc(j).nome), 'FontWeight', 'bold');
172
173 title(tl, 'Traiettorie temporali (con linee di riferimento degli equilibri)', 'FontSize',
174   ,12,'FontWeight','bold');
175
176 % Annotazioni diagnostiche
177 dim = [0.62 0.10 0.35 0.20]; % posizione normalizzata
178 ann_txt = compose_annotation_text(par, sc(j), E1, ok1, txt1, E2, ok2, txt2, E3, ok3,
179   txt3, RHgap);
180 annotation(fig, 'textbox', dim, 'String', ann_txt, 'FitBoxToText', 'on', 'BackgroundColor',
181   ,[0.97 0.97 0.99]);
182
183 % Figura di fase (proiezione u-i)
184 figure('Color','w','Name',[sc(j).nome ' - fase(u,i)']);
185 hold on; grid on; box on;
186 plot(u,i,'LineWidth',1.5);
187 if ok1, plot(E1.u,E1.i,'ko','MarkerFaceColor',[.7 .7 .7], 'DisplayName', 'E1'); end
188 if ok2, plot(E2.u,E2.i,'ks','MarkerFaceColor',[.5 .5 .5], 'DisplayName', 'E2'); end
189 if ok3, plot(E3.u,E3.i,'k','MarkerFaceColor',[.3 .3 .3], 'DisplayName', 'E3'); end
190 legend('Traiettoria','E1','E2','E3','Location','best');
191 xlabel('u[cell]'); ylabel('i[cell]');
192 title([sc(j).nome ' - proiezione di fase(u,i)'], 'FontWeight', 'bold');
193
194 drawnow;
195 end
196
197 %% ====== FUNZIONI LOCALI ======
198
199 function check_param_consistency(par, tol)
% Controlli di sanità sui parametri (tutti > 0, tranne dove fisicamente ammessi)
  fields = {'p', 'q', 'q_z', 'S_z', 'K', 'zeta', 'alpha', 'beta'};
  for k=1:numel(fields)
    v = par.(fields{k});
  end

```

```

200      if ~isnumeric(v) && isscalar(v) && isfinite(v)
201          error('Parametro "%s" non valido (non scalare finito).', fields{k});
202      end
203      if v < -tol.zero
204          error('Parametro "%s" negativo. Controllare i dati.', fields{k});
205      end
206  end
207  if par.K <= tol.zero
208      error('La capacità portante K deve essere positiva.');
209  end
210  if par.q_z <= tol.zero
211      warning('q_z risulta nullo o molto piccolo: z potrebbe diventare non fisico (divisioni).');
212  end
213 end
214
215 function dx = rhs(~, x, par)
% Dinamica ODE:
216
217 u = x(1); i = x(2); z = x(3);
218 f1 = par.p*u*(1 - (u+i)/par.K) - (par.beta/par.K)*u*i - (par.zeta/par.K)*u*z;
219 f2 = (par.beta/par.K)*u*i - par.q*i - (par.zeta/par.K)*i*z;
220 f3 = par.alpha*i - par.q_z*z + par.S_z;
221 dx = [f1; f2; f3];
222 end
223
224
225 function J = jacobian_state(x, par)
% Jacobiano generale, valido per ogni stato x
226 u = x(1); i = x(2); z = x(3);
227 J11 = par.p - (2*par.p*u)/par.K - (par.p*i)/par.K - (par.beta*i)/par.K - (par.zeta*z)/
228     par.K;
229 J12 = -(par.p/par.K)*u - (par.beta/par.K)*u;
230 J13 = -(par.zeta/par.K)*u;
231 J21 = (par.beta/par.K)*i;
232 J22 = (par.beta/par.K)*u - par.q - (par.zeta/par.K)*z;
233 J23 = -(par.zeta/par.K)*i;
234 J31 = 0;
235 J32 = par.alpha;
236 J33 = -par.q_z;
237 J = [J11 J12 J13; J21 J22 J23; J31 J32 J33];
238 end
239
240
241 function [T, M2, D] = invariants_TMD(J)
% Invarianti del caratteristico: lambda^3 - (tr J) lambda^2 + (somma minori 2x2) lambda -
242     det J
243 T = trace(J);
244 M2 = 0.5*((trace(J))^2 - trace(J*J));
245 D = det(J);
246 end
247
248 function [isStable, label] = classify_by_eigs(ev)
% Classificazione qualitativa in base ai segni delle parti reali
249 re = real(ev(:)); imv = imag(ev(:));
250 isStable = all(re < -1e-12);
251 pos = sum(re > +1e-12); neg = sum(re < -1e-12);
252 if isStable
253     if any(abs(imv) > 1e-9), label = "fuoco stabile"; else, label = "nodo stabile"; end
254     return;
255 end
256 if any(abs(re) <= 1e-12)
257     label = "critico (non iperbolico)"; return;
258 end
259 if pos==1 && neg==2
260     if any(abs(imv) > 1e-9), label = "sella (indice 1, oscillatoria)"; else, label =
261         "sella (indice 1)"; end
262     return;
263 end
264 if pos==2 && neg==1, label = "sella (indice 2)"; return; end
265 if pos==3

```

```

265     if any(abs(imv) > 1e-9), label = "fuoco instabile"; else, label = "nodo instabile";
266         end
267     return;
268 end
269 label = "indeterminato";
270
271 function stiff = is_stiff(ev)
272 % Euristiche di stiffness: rapporto di scale >> 100 oppure autovalori molto negativi
273 re = abs(real(ev));
274 re = re(re>1e-12);
275 if isempty(re), stiff = false; return; end
276 cond = max(re)/min(re);
277 stiff = (cond > 200) || (max(re) > 1);
278 end
279
280 function tf = suggest_tfinal(ev)
281 % Suggerisce un orizzonte temporale in base alle scale dinamiche locali
282 re = -real(ev(:));
283 re = re(re>1e-6); % frequenze di rilassamento rilevanti
284 if isempty(re), base = 500; else, base = 30/min(re); end % ~30 tempi caratteristici
285 tf = min(max(base, 300), 2.0e4); % clamp (per sicurezza)
286 end
287
288 function [E1, ok, txt] = equilibrium_E1(par, tol)
289 % E1:
290 if par.q_z <= tol.zero
291     ok = false; txt = "q_z nullo: z* non definito"; E1 = struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN)
292         ; return;
293 end
294 E1.u = 0; E1.i = 0; E1.z = par.S_z/par.q_z;
295 ok = (E1.z > tol.exists); txt = ternary(ok,"esiste (biologico)","z*<0: non fisico");
296 end
297
298 function [E2, ok, txt] = equilibrium_E2(par, tol)
299 % E2:
300 if par.q_z <= tol.zero || par.p <= tol.zero
301     E2 = struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); ok=false; txt="p o q_z non validi"; return;
302 end
303 E2.u = par.K - (par.zeta*par.S_z)/(par.p*par.q_z);
304 E2.i = 0;
305 E2.z = par.S_z/par.q_z;
306 ok = (E2.u > tol.exists) && (E2.z > tol.exists);
307 if ok, txt="esiste (biologico)";
308 else, txt="u*<0 oppure z*<0: E2 non fisico"; end
309 end
310
311 function [E3, ok, txt] = equilibrium_E3(par, tol)
312 % E3:
313 E3 = struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN);
314 denom = (par.beta + par.p) * (par.alpha*par.zeta + par.beta*par.q_z);
315 if denom <= tol.zero
316     ok=false; txt="Denominatore nullo o non positivo in i*"; return;
317 end
318 num = par.K*par.p*par.q_z*(par.beta - par.q) - par.zeta*par.S_z*(par.beta + par.p);
319 i3 = num / denom;
320 if par.q_z <= tol.zero
321     ok=false; txt="q_z nullo: z* non definito"; return;
322 end
323 z3 = par.alpha*i3/par.q_z + par.S_z/par.q_z;
324 if par.beta <= tol.zero
325     ok=false; txt="beta nullo o troppo piccolo: u* non definito"; return;
326 end
327 u3 = par.K*par.q/par.beta + (par.zeta/par.beta)*z3;
328 ok = (i3 > tol.exists) && (u3 > tol.exists) && (z3 > tol.exists);
329 if ok
330     E3.u = u3; E3.i = i3; E3.z = z3; txt="esiste (biologico)";
331 else

```

```

332     txt="almeno una componente a<=0: E3 non biologico";
333     end
334 end
335
336 function val = ternary(cond, a, b)
337 % Operatore ternario
338     if cond, val=a; else, val=b; end
339 end
340
341 function [value,isterminal,direction] = blowup_event(~,y,MAXPOP)
342 % Evento: arresta integrazione se popolazioni enormi (protezione numerica)
343 value = double( all(y < MAXPOP) ); % diventa 0 quando una componente supera MAXPOP
344 isterminal = 1; % stop integrazione
345 direction = -1; % attraversamento decrescente
346 end
347
348 function plot_eq_refline(t, val, ok, ls, col, lab)
349 % Linea orizzontale di riferimento per la soluzione di equilibrio
350 if ok && isfinite(val) && ~isnan(val)
351     y = val*ones(size(t));
352     plot(t,y,ls,'Color',col,'LineWidth',1.0,'DisplayName',[riferimento, lab]);
353 end
354
355
356 function disp_equilibrium(name, E, ok, txt)
357 % Stampa a video lo stato di un equilibrio
358 if ok
359     fprintf('%s: u=% .4g, i=% .4g, z=% .4g \n', name, E.u, E.i, E.z, txt);
360 else
361     fprintf('NON disponibile (%s)\n', name, txt);
362 end
363
364
365 function s = compose_annotation_text(par, sc, E1, ok1, txt1, E2, ok2, txt2, E3, ok3, txt3,
366                                     RHgap)
367 % Testo diagnostico per riquadro annotazione
368 lines = {};
369 lines{end+1} = sprintf('Descrizione: %s', sc.descr);
370 lines{end+1} = sprintf('Parametri: p=% .3g, q=% .3g, q_z=% .3g, S_z=% .3g, K=% .3g, zeta=% .3g
371 , alpha=% .3g, beta=% .3g, ...', ...
372         par.p, par.q, par.q_z, par.S_z, par.K, par.zeta, par.alpha, par.
373         beta);
374 if ok1, lines{end+1} = sprintf('E1: u=% .3g, i=% .3g, z=% .3g (%s)', E1.u, E1.i, E1.z,
375     txt1); end
376 if ok2, lines{end+1} = sprintf('E2: u=% .3g, i=% .3g, z=% .3g (%s)', E2.u, E2.i, E2.z,
377     txt2); end
378 if ok3
379     lines{end+1} = sprintf('E3: u=% .3g, i=% .3g, z=% .3g (%s)', E3.u, E3.i, E3.z, txt3);
380     if ~isnan(RHgap), lines{end+1} = sprintf('Diagnistica Hopf (E3): gap RH = % .3e',
381         RHgap); end
382 end
383 s = strjoin(lines, '\n');
384 end

```

Listing A.30. Sim_dinamiche_inf.m

(c) Ritratti di fase

```

1 %% =====
2 % RITRATTI DI FASE 3D (u,i,z) per il modello ODE di viroterapia oncolitica
3 % - Tre equilibri considerati:
4 %   E1: assenza tumore
5 %   E2: solo tumore non infetto
6 %   E3: infezione attiva
7 %
8 % - Vettori e traiettorie 3D; proiezioni 2D; piani nulcline; classificazione stabilita'
9 % - Solver adattivo (ode45/ode15s) con NonNegative e controllo blow-up
10 %
11 %% =====
12

```

```

13 clear; close all; clc;
14
15 %% ----- PARAMETRI DI BASE (personalizzare per la tesi) -----
16 par.p = 1.87e-2; % proliferazione tumore (1/h)
17 par.q = 8.34e-3; % clearance cellule infette (1/h)
18 par.q_z = 7.50e-3; % decadimento cellule immunitarie (1/h)
19 par.S_z = 5.00e-2; % sorgente baseline immunitaria (cell/h)
20 par.K = 1.00e4; % capacita' portante (cell)
21 par.zeta = 5.00e-1; % forza citotossica immunitaria (1/h)
22 par.alpha = 5.00e-2; % reclutamento immunitario indotto da i (1/h)
23 par.beta = 3.00e-2; % efficienza d'infezione virale (1/h)
24
25 % Tolleranze e limiti di sicurezza
26 tol.zero = 1e-12;
27 tol.exists = 1e-12;
28 MAXPOP = 2e2*par.K; % soglia massima assoluta per evento di arresto
29
30 % Controllo sanità parametri
31 check_param_consistency(par, tol);
32
33 %% ----- Calcolo equilibri e classificazione -----
34 [E1, ok1, info1] = equilibrium_E1(par, tol);
35 [E2, ok2, info2] = equilibrium_E2(par, tol);
36 [E3, ok3, info3] = equilibrium_E3(par, tol);
37
38 % Classificazione stabilità (nodo/fuoco/sella)
39 if ok1, [-, lab1, col1] = classify_equilibrium(E1, par);
40 else, lab1 = info1; col1=[.5 .5 .5]; end
41 if ok2, [-, lab2, col2] = classify_equilibrium(E2, par);
42 else, lab2 = info2; col2=[.5 .5 .5]; end
43 if ok3, [-, lab3, col3] = classify_equilibrium(E3, par);
44 else, lab3 = info3; col3=[.5 .5 .5]; end
45
46 fprintf('=====EQUILIBRI_ECLASSIFICAZIONE=====\\n');
47 disp_equilibrium("E1 (assenza di tumore)", E1, ok1, lab1);
48 disp_equilibrium("E2 (solo tumore non infetto)", E2, ok2, lab2);
49 disp_equilibrium("E3 (infezione attiva)", E3, ok3, lab3);
50 fprintf('=====\\n\\n');
51
52 %% ----- Dominio e impostazioni grafiche -----
53 % Dominio automatico (può essere raffinato per la tesi)
54 z_ref = max([eps, ok1*E1.z, ok2*E2.z, ok3*E3.z]);
55 uMax = 1.05*par.K; % u in [0, K]
56 iMax = 1.05*par.K; % i in [0, K] (scala comparabile)
57 zMax = max(1.25*z_ref, 0.25*par.K*par.zeta); % z dinamico
58 bounds.u = [0, uMax];
59 bounds.i = [0, iMax];
60 bounds.z = [0, zMax];
61
62 % Configurazione ritratti
63 cfg.nSeedsEq = 12; % semi casuali attorno ad ogni equilibrio
64 cfg.nSeedsBox = 24; % semi nel volume (uniformi/quasi)
65 cfg.tFinalBase = 400; % orizzonte base (h) per traiettorie generiche
66 cfg.plotPlanes = true;
67 cfg.plotVectorField = true;
68 cfg.gridVF = 9; % risoluzione quiver3 (per lato)
69 cfg.normalizeQuiver = true;
70 cfg.useParallel = license('test','Distrib_Computing_Toolbox') && ~isempty(ver('parallel'));
71
72 %% ----- Prepara figure e piani nulcline -----
73 fig3d = figure('Color','w','Name','Ritratto_di_fase_3D(u,i,z)');
74 hold on; grid on; box on;
75 xlabel('u[cell]'); ylabel('i[cell]'); zlabel('z[cell]');
76 title('Ritratto_di_fase_3D - traiettorie, campi, nulcline','FontWeight','bold');
77
78 % Disegno piani nulcline (opzionale)
79 if cfg.plotPlanes
80 draw_nullcline_planes(bounds, par);
81 end

```

```

82 % Marca gli equilibri con colore in base alla stabilita'
83 if ok1, plot3(E1.u,E1.i,E1.z,'o','MarkerFaceColor',col1,'MarkerEdgeColor','k','MarkerSize',
84     ,8,'DisplayName',[{'E1':u char(lab1)}]); end
85 if ok2, plot3(E2.u,E2.i,E2.z,'s','MarkerFaceColor',col2,'MarkerEdgeColor','k','MarkerSize',
86     ,8,'DisplayName',[{'E2':u char(lab2)}]); end
87 if ok3, plot3(E3.u,E3.i,E3.z,'^','MarkerFaceColor',col3,'MarkerEdgeColor','k','MarkerSize',
88     ,8,'DisplayName',[{'E3':u char(lab3)}]); end
89 legend('Location','northeastoutside');

90 % Campo vettoriale 3D (quiver3) su griglia regolare
91 if cfg.plotVectorField
92     draw_vector_field(bounds, par, cfg.gridVF, cfg.normalizeQuiver);
93 end

94 view(40,25); axis tight;
95 xlim(bounds.u); ylim(bounds.i); zlim(bounds.z);

96 %% ----- Generazione dei semi (condizioni iniziali) -----
97 seeds = [];

98 % Semi attorno a ciascun equilibrio (se esiste)
99 if ok1
100     seeds = [seeds, seed_around_equilibrium(E1, bounds, cfg.nSeedsEq, [0.10, 0.10, 0.00])];
101 end
102 if ok2
103     seeds = [seeds, seed_around_equilibrium(E2, bounds, cfg.nSeedsEq, [0.08, 0.08, 0.00], 1e
104         -4)];
105 end
106 if ok3
107     seeds = [seeds, seed_around_equilibrium(E3, bounds, cfg.nSeedsEq, [0.08, -0.06, 0.05])];
108 end
109

110 % Semi nel volume (copertura globale)
111 seeds = [seeds, seed_in_box(bounds, cfg.nSeedsBox)];

112 % Rimuove duplicati/negativi e clippa nel dominio
113 seeds = sanitize_seeds(seeds, bounds);

114

115 %% ----- Integrazione delle traiettorie -----
116 fprintf('Integrazione di %d traiettorie...\n', size(seeds,2));
117 if cfg.useParallel
118     parfor k = 1:size(seeds,2)
119         integrate_and_plot(seeds(:,k), par, bounds, MAXPOP, cfg.tFinalBase);
120     end
121 else
122     for k = 1:size(seeds,2)
123         integrate_and_plot(seeds(:,k), par, bounds, MAXPOP, cfg.tFinalBase);
124     end
125 end
126 drawnow;

127 %% ----- Proiezioni 2D (u-i), (u-z), (i-z) -----
128 make_2d_projections(par, bounds, E1, ok1, E2, ok2, E3, ok3);

129 %% ====== FUNZIONI LOCALI ======
130

131 function check_param_consistency(par, tol)
132     fields = {'p','q','q_z','S_z','K','zeta','alpha','beta'};
133     for k=1:numel(fields)
134         v = par.(fields{k});
135         if ~isnumeric(v)&&~isscalar(v)&&isfinite(v)
136             error('Parametro "%s" non valido (deve essere scalare finito).', fields{k});
137         end
138         if v < -tol.zero
139             error('Parametro "%s" negativo: controllare i dati.', fields{k});
140         end
141     end
142     if par.K <= tol.zero
143
144
145
146

```

```

147     error('La capacità portante K deve essere positiva.');
148 end
149 if par.q_z <= tol.zero
150   warning('q_z nullo o molto piccolo: attenzione alle divisioni in z*.');
151 end
152 end
153
154 function [E1, ok, txt] = equilibrium_E1(par, tol)
155   if par.q_z <= tol.zero
156     ok=false; E1=struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); txt="q_z nullo: z* non definito";
157     return;
158   end
159   E1.u=0; E1.i=0; E1.z=par.S_z/par.q_z;
160   ok = (E1.z > tol.exists); txt = ternary(ok,"stabile/instabile a seconda di lambda","non
161   fisico (z*<=0)");
162 end
163
164 function [E2, ok, txt] = equilibrium_E2(par, tol)
165   if par.q_z<tol.zero || par.p<=tol.zero
166     ok=false; E2=struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); txt="p o q_z non validi"; return;
167   end
168   E2.u = par.K - (par.zeta*par.S_z)/(par.p*par.q_z);
169   E2.i = 0;
170   E2.z = par.S_z/par.q_z;
171   ok = (E2.u > tol.exists) && (E2.z > tol.exists);
172   txt = ternary(ok,"esiste (biologico)","non fisico (u*<=0 o z*<=0)");
173 end
174
175 function [E3, ok, txt] = equilibrium_E3(par, tol)
176
177   E3 = struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN);
178   denom = (par.beta + par.p) * (par.alpha*par.zeta + par.beta*par.q_z);
179   if denom <= tol.zero
180     ok=false; txt="denominatore nullo o non positivo in i*"; return;
181   end
182   num = par.K*par.p*par.q_z*(par.beta - par.q) - par.zeta*par.S_z*(par.beta + par.p);
183   i3 = num / denom;
184   if par.q_z <= tol.zero
185     ok=false; txt="q_z nullo: z* non definito"; return;
186   end
187   z3 = par.alpha*i3/par.q_z + par.S_z/par.q_z;
188   if par.beta <= tol.zero
189     ok=false; txt="beta nullo o troppo piccolo: u* non definito"; return;
190   end
191   u3 = par.K*par.q/par.beta + (par.zeta/par.beta)*z3;
192   ok = (i3 > tol.exists) && (u3 > tol.exists) && (z3 > tol.exists);
193   if ok, E3.u=u3; E3.i=i3; E3.z=z3; txt="esiste (biologico)";
194   else, txt="almeno una componente <=0: E3 non fisico"; end
195 end
196
197 function [isStable, label, col] = classify_equilibrium(E, par)
% Classifica tramite autovalori della Jacobiana in E
198 J = jacobian_state([E.u;E.i;E.z], par);
199 ev = eig(J); re = real(ev); imv = imag(ev);
200 if all(re < -1e-10)
201   if any(abs(imv) > 1e-9), label="fuoco stabile"; col=[0.13 0.55 0.13];
202   else, label="nodo stabile"; col=[0.80 0.00 0.00]*0 + [0.9 0.2
203   0.2]; end %#ok
204   isStable = true; return;
205 end
206 if any(abs(re) <= 1e-10)
207   label="critico (non iperbolico)"; col=[0.93 0.69 0.13]; isStable=false; return;
208 end
209 if sum(re>0)==1, label="sell a (indice 1)"; col=[0 0 0]; isStable=false; return; end
210 if sum(re>0)==2, label="sell a (indice 2)"; col=[0 0 0]; isStable=false; return; end
211 if sum(re>0)==3
212   if any(abs(imv)>1e-9), label="fuoco instabile"; else, label="nodo instabile"; end
213   col=[0 0 0]; isStable=false; return;
214 end

```

```

213     label="indeterminato"; col=[0 0 0]; isStable=false;
214
215
216 function J = jacobian_state(x, par)
217     u=x(1); i=x(2); z=x(3);
218     J11 = par.p - (2*par.p*u)/par.K - (par.p*i)/par.K - (par.beta*i)/par.K - (par.zeta*z)/
219         par.K;
220     J12 = -(par.p/par.K)*u - (par.beta/par.K)*u;
221     J13 = -(par.zeta/par.K)*u;
222     J21 = (par.beta/par.K)*i;
223     J22 = (par.beta/par.K)*u - par.q - (par.zeta/par.K)*z;
224     J23 = -(par.zeta/par.K)*i;
225     J31 = 0;
226     J32 = par.alpha;
227     J33 = -par.q_z;
228     J = [J11 J12 J13; J21 J22 J23; J31 J32 J33];
229
230
231 function draw_nullcline_planes(bounds, par)
232 % Disegna piani nulcline (traslucidi) e piani coordinate u=0, i=0
233 % Griglie per superfici
234 Nu=30; Ni=30;
235 [U,I] = meshgrid(linspace(bounds.u(1),bounds.u(2),Nu), ...
236                   linspace(bounds.i(1),bounds.i(2),Ni));
237
238 % Piano dot{z}=0
239 if par.q_z>0
240     Z3 = (par.alpha/par.q_z).*I + par.S_z/par.q_z;
241     s1 = surf(U,I,clip(Z3,bounds.z)); set(s1,'FaceAlpha',0.25,'EdgeColor','none',...
242         'FaceColor',[0.20 0.63 0.17]); %#ok
243     text(bounds.u(2),bounds.i(1),clip((par.alpha/par.q_z)*bounds.i(1)+par.S_z/par.q_z,
244         bounds.z),'<---{dz/dt}=0','Color',[0.20 0.63 0.17]);
245
246 % Piano dot{i}=0 (parte non banale)
247 if par.zeta>0
248     Z2 = (par.beta/par.zeta).*U - (par.K/par.zeta)*par.q;
249     s2 = surf(U,I,clip(Z2,bounds.z)); set(s2,'FaceAlpha',0.25,'EdgeColor','none',...
250         'FaceColor',[0.07 0.32 0.80]); %#ok
251     text(bounds.u(2),bounds.i(2),clip((par.beta/par.zeta)*bounds.u(2)-(par.K/par.zeta)*
252         par.q,bounds.z),'<---{di/dt}=0','Color',[0.07 0.32 0.80]);
253
254 % Piano i=0
255 fill3([bounds.u(1) bounds.u(2) bounds.u(2) bounds.u(1)], ...
256       [0 0 0], ...
257       [bounds.z(1) bounds.z(1) bounds.z(2) bounds.z(2)], ...
258       [0.07 0.32 0.80], 'FaceAlpha',0.10, 'EdgeColor','none');
259
260 % Piano dot{u}=0
261 if par.zeta>0
262     Z1 = (par.p*par.K - par.p.*U - (par.p+par.beta).*I)/par.zeta;
263     s3 = surf(U,I,clip(Z1,bounds.z)); set(s3,'FaceAlpha',0.25,'EdgeColor','none',...
264         'FaceColor',[0.85 0.33 0.10]); %#ok
265     text(bounds.u(1),bounds.i(2),clip((par.p*par.K - par.p*bounds.u(1) - (par.p+par.beta)
266         )*bounds.i(2))/par.zeta,bounds.z),'<---{du/dt}=0','Color',[0.85 0.33 0.10]);
267
268 % Piano u=0
269 fill3([0 0 0], ...
270       [bounds.i(1) bounds.i(2) bounds.i(2) bounds.i(1)], ...
271       [bounds.z(1) bounds.z(1) bounds.z(2) bounds.z(2)], ...
272       [0.85 0.33 0.10], 'FaceAlpha',0.10, 'EdgeColor','none');
273
274 function draw_vector_field(bounds, par, N, normalize)
275 % Campo vettoriale 3D su griglia uniforme, con quiver3
276 [U,I,Z] = meshgrid(linspace(bounds.u(1),bounds.u(2),N), ...
277                     linspace(bounds.i(1),bounds.i(2),N), ...
278                     linspace(bounds.z(1),bounds.z(2),N));
279 F1 = par.p.*U.*(1 - (U+I)/par.K) - (par.beta/par.K).*U.*I - (par.zeta/par.K).*U.*Z;

```

```

275 F2 = (par.beta/par.K).*U.*I - par.q.*I - (par.zeta/par.K).*I.*Z;
276 F3 = par.alpha.*I - par.q_z.*Z + par.S_z;
277
278 if normalize
279     L = sqrt(F1.^2 + F2.^2 + F3.^2) + eps;
280     F1 = F1./L; F2 = F2./L; F3 = F3./L;
281 end
282
283 step = max(1, round(N/6));
284 quiver3(U(1:step:end,1:step:end,1:step:end), ...
285         I(1:step:end,1:step:end,1:step:end), ...
286         Z(1:step:end,1:step:end,1:step:end), ...
287         F1(1:step:end,1:step:end,1:step:end), ...
288         F2(1:step:end,1:step:end,1:step:end), ...
289         F3(1:step:end,1:step:end,1:step:end), ...
290         0.8, 'Color',[0.1 0.1 0.1], 'LineWidth',0.7, 'AutoScale','on', 'AutoScaleFactor',
291         ,0.9, ...
292         'DisplayName','campo_vettoriale(normalizzato)');
293 end
294
295 function S = seed_around_equilibrium(E, bounds, n, perc, extra_i)
296 % Semi gaussiani/percentuali attorno a un equilibrio (clippati nel dominio)
297 if nargin<5, extra_i=0; end
298 rng(1); % riproducibilità
299 du = max(perc(1)*max(1,E.u), 1e-6);
300 di = max(abs(perc(2))*max(1,E.i), 1e-6);
301 dz = max(perc(3)*max(1,E.z), 1e-6);
302 S = [E.u + du*randn(1,n);
303       max(E.i + di*randn(1,n), 0) + extra_i; % piccola semina per i (se richiesta)
304       max(E.z + dz*randn(1,n), 0)];
305 S = sanitize_seeds(S, bounds);
306 end
307
308 function S = seed_in_box(bounds, n)
309 % Semi nel volume (quasi-uniformi)
310 rng(2);
311 u = linspace(bounds.u(1),bounds.u(2),ceil(n^(1/3)));
312 i = linspace(bounds.i(1),bounds.i(2),ceil(n^(1/3)));
313 z = linspace(bounds.z(1),bounds.z(2),ceil(n^(1/3)));
314 [U,I,Z] = ndgrid(u,i,z);
315 P = [U(:)', I(:)', Z(:)'];
316 idx = round(linspace(1,size(P,2),n));
317 S = P(:,idx);
318 end
319
320 function S = sanitize_seeds(S, bounds)
321 % Clipping nel dominio e rimozione duplicati ravvicinati
322 S(1,:) = min(max(S(1,:), bounds.u(1)), bounds.u(2));
323 S(2,:) = min(max(S(2,:), bounds.i(1)), bounds.i(2));
324 S(3,:) = min(max(S(3,:), bounds.z(1)), bounds.z(2));
325 % rimozione quasi-duplicati
326 if ~isempty(S)
327     [~,ia] = unique(round(S',6), 'rows'); S = S(:,sort(ia));
328 end
329
330 function integrate_and_plot(x0, par, bounds, MAXPOP, tFinalBase)
331 % Integrazione singola traiettoria e tracciamento 3D
332 J0 = jacobian_state(x0, par);
333 ev0 = eig(J0);
334 stiff = is_stiff(ev0);
335 solver = ternary(stiff, @ode15s, @ode45);
336
337 tspan = [0, suggest_tfinal(ev0, tFinalBase)];
338 opts = odeset('RelTol',1e-8, 'AbsTol',1e-10, ...
339                 'NonNegative',[1 2 3], ...
340                 'Events',@(t,y) stop_events(t,y,MAXPOP,bounds), ...
341                 'Jacobian',@(t,y) jacobian_state(y,par));
342 try

```

```

343      [t,X] = solver(@tt,yy) rhs(tt,yy,par), tspan, x0, opts);
344      plot3(X(:,1),X(:,2),X(:,3),'LineWidth',1.25);
345      catch ME
346          warning('Integrazione fallita per x0=[%.3g %.3g %.3g]: %s', x0(1),x0(2),x0(3), ME.
347          message);
348      end
349
350  function tf = suggest_tfinal(ev, base)
351  % Orizzonte temporale suggerito dai tassi locali
352  re = -real(ev(:)); re = re(re>1e-6);
353  if isempty(re), tf = base;
354  else, tf = max(base, 25/min(re)); end
355  tf = min(tf, 2.0e4);
356 end
357
358  function stiff = is_stiff(ev)
359  re = abs(real(ev)); re = re(re>1e-12);
360  if isempty(re), stiff=false; return; end
361  stiff = (max(re)/min(re) > 200) || (max(re) > 1);
362 end
363
364  function [value,isterminal,direction] = stop_events(~,y,MAXPOP,bounds)
365  % Eventi: (i) superamento MAXPOP, (ii) uscita dal dominio, (iii) negativita'
366  cond1 = all(y < MAXPOP);
367  cond2 = (y(1)>=bounds.u(1) && y(1)<=bounds.u(2) && ...
368      y(2)>=bounds.i(1) && y(2)<=bounds.i(2) && ...
369      y(3)>=bounds.z(1) && y(3)<=bounds.z(2));
370  cond3 = all(y >= 0);
371  value = double(cond1 && cond2 && cond3); % si annulla quando violato
372  isterminal = 1;
373  direction = -1;
374 end
375
376  function dx = rhs(~, x, par)
377  % Sistema ODE
378  u=x(1); i=x(2); z=x(3);
379  f1 = par.p*u*(1 - (u+i)/par.K) - (par.beta/par.K)*u*i - (par.zeta/par.K)*u*z;
380  f2 = (par.beta/par.K)*u*i - par.q*i - (par.zeta/par.K)*i*z;
381  f3 = par.alpha*i - par.q_z*z + par.S_z;
382  dx = [f1; f2; f3];
383 end
384
385  function make_2d_projections(par, bounds, E1, ok1, E2, ok2, E3, ok3)
386  % Proiezioni 2D con quiver e traiettorie (integrazioni veloci) su tre piani
387  planes = {'z_u=z_E1','z_u=z_E3','i_u=0'};
388  Zvals = [ok1*E1.z + ~ok1*mean(bounds.z), ok3*E3.z + ~ok3*mean(bounds.z)];
389  figure('Color','w','Name','Proiezioni_2D');
390  tiledlayout(2,2,'TileSpacing','compact','Padding','compact');
391
392  % (u,i) @ z circa z_E1
393  nexttile; proj_quiver_ui(par, bounds, Zvals(1));
394  hold on; title('(u,i)@z=z_{rif1}'); xlabel('u'); ylabel('i'); grid on; box on;
395
396  % (u,i) @ z circa z_E3 (se disponibile, altrimenti media)
397  nexttile; proj_quiver_ui(par, bounds, Zvals(2));
398  hold on; title('(u,i)@z=z_{rif2}'); xlabel('u'); ylabel('i'); grid on; box on;
399
400  % (u,z) @ i=0
401  nexttile; proj_quiver_uz(par, bounds, 0);
402  hold on; title('(u,z)@i=0'); xlabel('u'); ylabel('z'); grid on; box on;
403
404  % (i,z) @ u circa K/2
405  nexttile; proj_quiver_iz(par, bounds, 0.5*(bounds.u(1)+bounds.u(2)));
406  hold on; title('(i,z)@u=K/2'); xlabel('i'); ylabel('z'); grid on; box on;
407
408  % Marca proiezioni degli equilibri
409  if ok1
410      nexttile(1); plot(E1.u,E1.i,'ko','MarkerFaceColor',[.7 .7 .7]);

```

```

411      nexttile(2); plot(E1.u,E1.i,'ko','MarkerFaceColor',[.7 .7 .7]);
412      nexttile(3); plot(E1.u,E1.z,'ko','MarkerFaceColor',[.7 .7 .7]);
413      nexttile(4); plot(E1.i,E1.z,'ko','MarkerFaceColor',[.7 .7 .7]);
414  end
415  if ok2
416      nexttile(1); plot(E2.u,E2.i,'ks','MarkerFaceColor',[.5 .5 .5]);
417      nexttile(2); plot(E2.u,E2.i,'ks','MarkerFaceColor',[.5 .5 .5]);
418      nexttile(3); plot(E2.u,E2.z,'ks','MarkerFaceColor',[.5 .5 .5]);
419      nexttile(4); plot(E2.i,E2.z,'ks','MarkerFaceColor',[.5 .5 .5]);
420  end
421  if ok3
422      nexttile(1); plot(E3.u,E3.i,'k~','MarkerFaceColor',[.3 .3 .3]);
423      nexttile(2); plot(E3.u,E3.i,'k~','MarkerFaceColor',[.3 .3 .3]);
424      nexttile(3); plot(E3.u,E3.z,'k~','MarkerFaceColor',[.3 .3 .3]);
425      nexttile(4); plot(E3.i,E3.z,'k~','MarkerFaceColor',[.3 .3 .3]);
426  end
427 end
428
429 function proj_quiver_ui(par, bounds, zfix)
% Campo proiettato nel piano (u,i) a z=zfix
430 Nu=24; Ni=24;
431 [U,I] = meshgrid(linspace(bounds.u(1),bounds.u(2),Nu), ...
432                   linspace(bounds.i(1),bounds.i(2),Ni));
433 Z = zfix*ones(size(U));
434 F1 = par.p.*U.*(1 - (U+I)/par.K) - (par.betta/par.K).*U.*I - (par.zeta/par.K).*U.*Z;
435 F2 = (par.betta/par.K).*U.*I - par.q.*I - (par.zeta/par.K).*I.*Z;
436 L = sqrt(F1.^2 + F2.^2) + eps;
437 quiver(U,I,F1./L,F2./L,0.8,'AutoScale','on','AutoScaleFactor',0.9,'Color',[0.2 0.2 0.2])
438 ;
439 end
440
441 function proj_quiver_uz(par, bounds, ifix)
% Campo proiettato nel piano (u,z) a i=ifix
442 Nu=24; Nz=24;
443 [U,Z] = meshgrid(linspace(bounds.u(1),bounds.u(2),Nu), ...
444                   linspace(bounds.z(1),bounds.z(2),Nz));
445 I = ifix*ones(size(U));
446 F1 = par.p.*U.*(1 - (U+I)/par.K) - (par.betta/par.K).*U.*I - (par.zeta/par.K).*U.*Z;
447 F3 = par.alpha.*I - par.q_z.*Z + par.S_z;
448 L = sqrt(F1.^2 + F3.^2) + eps;
449 quiver(U,Z,F1./L,F3./L,0.8,'AutoScale','on','AutoScaleFactor',0.9,'Color',[0.2 0.2 0.2])
450 ;
451 end
452
453 function proj_quiver_iz(par, bounds, ufix)
% Campo proiettato nel piano (i,z) a u=ufix
454 Ni=24; Nz=24;
455 [I,Z] = meshgrid(linspace(bounds.i(1),bounds.i(2),Ni), ...
456                   linspace(bounds.z(1),bounds.z(2),Nz));
457 U = ufix*ones(size(I));
458 F2 = (par.betta/par.K).*U.*I - par.q.*I - (par.zeta/par.K).*I.*Z;
459 F3 = par.alpha.*I - par.q_z.*Z + par.S_z;
460 L = sqrt(F2.^2 + F3.^2) + eps;
461 quiver(I,Z,F2./L,F3./L,0.8,'AutoScale','on','AutoScaleFactor',0.9,'Color',[0.2 0.2 0.2])
462 ;
463 end
464
465 function disp_equilibrium(name, E, ok, label)
466 if ok
467     fprintf('%s: u=% .4g, i=% .4g, z=% .4g\n', name, E.u, E.i, E.z, label);
468 else
469     fprintf('%s: NON disponibile (%s)\n', name, label);
470 end
471
472 function y = clip(x, rng)
% Taglia i valori fuori range per visualizzare superfici nelle box limits
473     y = min(max(x, rng(1)), rng(2));
474 end

```

```

477
478 function val = ternary(cond,a,b)
479     if cond, val=a; else, val=b; end
480 end

```

Listing A.31. Ritratti_fase_inf.m

Onde viaggianti

Evoluzione onde viaggianti

```

1 % -----
2 % ANALISI SIMULATIVA DI ONDE VIAGGIANTI per il modello di viroterapia
3 % - Reazione-diffusione 1D per ( $u, i, z$ ): cellule tumorali non infette,
4 %   cellule tumorali infette, cellule immunitarie.
5 % - Equilibri considerati: E1 (assenza tumore), E2 (solo tumore non infetto),
6 %   E3 (coesistenza, con formule corrette da errata corrigere).
7 % - Metodo: differenze finite secondo ordine (Neumann), method-of-lines,
8 %   integrazione temporale con ODE stiff solver (ode15s).
9 %
10 %
11 % ISTRUZIONI:
12 % 1) Imposta i parametri nella sezione "PARAMETRI".
13 % 2) Esegui il file; i risultati grafici verranno visualizzati e stampati
14 %   in console. Per esportare figure aggiungi comandi 'exportgraphics'.
15 % 3) Per fare scansioni parametriche usare funzione wrapper (non inclusa
16 %   per brevità), ma la struttura consente di integrarla facilmente.
17 %
18 % NOTA:
19 % Il modello PDE è:
20 %  $u_t = D_u u_{xx} + f_1(u, i, z)$ 
21 %  $i_t = D_i i_{xx} + f_2(u, i, z)$ 
22 %  $z_t = D_z z_{xx} + f_3(u, i, z)$ 
23 %
24
25 clear; close all; clc;
26 fprintf('*** Avvio: analisi di onde viaggianti (viroterapia) ***\n\n');
27
28 %% ----- PARAMETRI (personalizzare per la tesi) -----
29 par.p = 1.87e-2; % proliferazione tumore (1/h)
30 par.q = 8.34e-3; % mortalità cellule infette (1/h)
31 par.q_z = 7.50e-3; % mortalità cellule immunitarie (1/h)
32 par.S_z = 5.00e-2; % sorgente immunitaria basale (cells/(mm*h))
33 par.K = 1.00e4; % capacità portante (cells/mm)
34 par.zeta = 5.00e-1; % forza citotossica immunitaria (1/h)
35 par.alpha = 5.00e-2; % recrutamento immunitario indotto (1/h)
36 par.beta = 3.00e-2; % tasso di infezione virale (1/h)
37
38 % Coefficienti di diffusione (dimensioni spaziali arbitrarie; tarare per i casi)
39 D_u = 1.0e-3; % diffusività tumore non infetto (mm^2/h o unità adimensionale)
40 D_i = 1.0e-3; % diffusività tumore infetto
41 D_z = 1.0e-1; % diffusività linfociti (più mobile)
42
43 % Dominio spaziale
44 L = 200; % lunghezza dominio (unità spaziali; es. mm)
45 N = 400; % numero di nodi spaziali (consigliato: 200-1000 a seconda potenza)
46 x = linspace(0,L,N); dx = x(2)-x(1);
47
48 % Tempo di simulazione
49 tspan = [0, 2000]; % orizzonte temporale (h), adattare in base ai parametri
50
51 % Tolleranze numeriche e limiti
52 tol.zero = 1e-12;
53 MAXPOP = 1e6 * par.K; % soglia di "blow-up" numerico (protezione)
54
55 % Scelta della condizione al bordo: 'Neumann' o 'Dirichlet'
56 BCtype = 'Neumann'; % raccomandato: Neumann (zero-flusso)
57

```

```

58 % Opzioni grafiche
59 doAnimation = false; % true per animazione (puo' essere costosa)
60 plotSnapshots = true;
61 snapshotTimes = [0, 50, 150, 400, 800, tspan(2)]; % orari in cui salvare snapshot
62
63 % Opzioni solver
64 useJacobian = true; % se true stimare e passare Jacobiano sparse a ode15s
65 useNonNegativity = true; % impone soluzioni non negative (puo' rallentare)
66
67 % ----- controlli preliminari -----
68 if N < 50
69   warning('Numero di punti spaziali N troppo piccolo: risultati poco accurati.');
70 end
71 if dx <= 0
72   error('Discretizzazione spaziale errata (dx<=0). Controllare L e N.');
73 end
74
75 %% ----- Calcolo equilibri (E1, E2, E3) -----
76 [E1, ok1, msg1] = equilibrium_E1(par, tol);
77 [E2, ok2, msg2] = equilibrium_E2(par, tol);
78 [E3, ok3, msg3] = equilibrium_E3(par, tol);
79
80 fprintf('Equilibri calcolati:\n');
81 print_equilibrium('E1 (assenza tumore)', E1, ok1, msg1);
82 print_equilibrium('E2 (solo tumore non infetto)', E2, ok2, msg2);
83 print_equilibrium('E3 (infezione attiva)', E3, ok3, msg3);
84 fprintf('\n');
85
86 %% ----- Costruzione della Laplaciana 1D (Neumann) -----
87 Lapl = laplacian_1d(N, dx, BCtype); % matrix N x N approximating d^2/dx^2
88
89 % Precompute sparse diffusion operators (3-block diagonal)
90 I_N = speye(N);
91 Lu = D_u * Lapl;
92 Li = D_i * Lapl;
93 Lz = D_z * Lapl;
94
95 %% ----- Iniziali (condizioni iniziali spaziali) -----
96 % Impostare diversi scenari: 'onda_iniziale' o 'perturbazione_locale',
97 scenario = 'front_seed'; % 'front_seed' / 'localized_seed' / 'random_small'
98
99 switch scenario
100 case 'front_seed'
101   % semina di tumore su sinistra: front iniziale che si propaga verso destra
102   u0 = 0.9 * E2.u * (0.5 * (1 - tanh((x-20)/5))); % transizione su x-20
103   i0 = 1e-6 * ones(N,1); % quasi zero infezione
104   % opzionale: piccola inoculazione virale all'origine x=5
105   i0 = i0 + 1e-3 * exp(-((x-5).^2)/(2*2^2));
106   z0 = E1.z * ones(N,1); % immunita' basale
107 case 'localized_seed'
108   % piccolo focolaio al centro
109   u0 = 1e-6 * ones(N,1) + 0.5*E2.u * exp(-(x-L/4).^2/(2*(L/40)^2));
110   i0 = 0.01 * exp(-(x-L/4).^2/(2*(L/80)^2));
111   z0 = E1.z * ones(N,1);
112 case 'random_small'
113   rng(0);
114   u0 = 1e-6 + 1e-4 * rand(N,1);
115   i0 = 1e-6 + 1e-5 * rand(N,1);
116   z0 = E1.z * ones(N,1) + 1e-3 * randn(N,1);
117   z0 = max(z0, 0);
118 otherwise
119   error('Scenari di inizializzazione "%s" non riconosciuto.', scenario);
120 end
121
122 % concatenazione stato Y = [u; i; z] (lunghezza 3N)
123 Y0 = [u0; i0; z0];
124
125 % imposizione di non-negativita' immediata
126 Y0(Y0<0) = 0;

```

```

127 %% ----- Rhs e Jacobiano per ODE integratore -----
128 rhs = @(t,Y) rhs_pde(t,Y,par,Lu,Li,Lz,N);
129
130 if useJacobian
131     jac = @(t,Y) jacobian_pde(t,Y,par,Lapl,D_u,D_i,D_z,N);
132 else
133     jac = [];
134 end
135
136 % Opzioni ODE
137 opts = odeset('RelTol',1e-7,'AbsTol',1e-9);
138 if ~isempty(jac), opts = odeset(opts,'Jacobian',jac); end
139 if useNonNegativity
140     opts = odeset(opts,'NonNegative',1:3*N);
141 end
142 opts = odeset(opts,'Events',@(t,Y) event_stop_if_blowup(t,Y,MAXPOP));
143
144 % Scegli integratore (stiff preferito per RD)
145 solver = @ode15s;
146
147 %% ----- Integrazione (method-of-lines) -----
148 fprintf('Integrazione_PDE_(method-of-lines)_su_%d_punti_spaziali_e_tutti_in[%g,%g]...\n', N,
149         tspan(1), tspan(2));
150 tic;
151 try
152     sol = solver(rhs, tspan, Y0, opts);
153 catch ME
154     %warning('Integrazione fallita con ode15s: %s\nProvo con ode45 (non-stiff)...', ME.message);
155     warning(sprintf('Integrazione_fallita_con_ode15s:_%s\nProvo_con_ode45_(non-stiff)...',
156                 ME.message));
157     solver = @ode45;
158     sol = solver(rhs, tspan, Y0, opts);
159 end
160 t_cpu = toc;
161 fprintf('Integrazione_completata_in%.2f_us_(solver_%s). Numero_di_passi_registrati:%d\n',
162         t_cpu, func2str(solver), length(sol.x));
163
164 % Soluzione: sol.y is (3N) x Nt
165 T = sol.x;
166 Yt = sol.y;
167
168 % Riordina in matrici (Nt x N)
169 Nt = numel(T);
170 U = reshape(Yt(1:N,:), N, Nt)'; % Nt x N
171 I = reshape(Yt(N+1:2*N,:), N, Nt)'; % Nt x N
172 Zmat = reshape(Yt(2*N+1:3*N,:), N, Nt)'; % Nt x N
173
174 %% ----- Analisi onde: front tracking e velocita' -----
175 % Scelta della specie da tracciare (tipicamente i o u)
176 trackSpecies = 'i'; % 'i' o 'u' (in genere i evidenzia bene l'onda di infezione)
177 switch trackSpecies
178     case 'i', fieldMat = I; threshold_rel = 0.05; % soglia 5% del massimo istantaneo
179     case 'u', fieldMat = U; threshold_rel = 0.05;
180     otherwise, error('Specie_da_tracciare_non_riconosciuta.');
181 end
182
183 % Calcola posizione frontalex(t) come x dove field crosses threshold
184 frontPositions = nan(1,Nt);
185 threshold_abs = nan(1,Nt);
186 for k=1:Nt
187     arr = fieldMat(k,:);
188     maxval = max(arr);
189     threshold_abs(k) = threshold_rel * maxval;
190     % Cerca coordinate dove arr crosses threshold in monotone front from left to right
191     % prendo primo x where arr >= threshold_abs
192     idx = find(arr >= threshold_abs(k), 1, 'last'); % 'last' for rightmost point above? We'll use centroid

```

```

191 if isempty(idx)
192     frontPositions(k) = NaN;
193 else
194     % linear interpolation to improve front position
195     j = idx;
196     if j==N
197         frontPositions(k) = x(N);
198     else
199         % find first index where arr >= threshold starting from left
200         jleft = find(arr >= threshold_abs(k), 1, 'first');
201         if isempty(jleft)
202             frontPositions(k) = NaN;
203         else
204             if jleft==1
205                 frontPositions(k) = x(1);
206             else
207                 % interpolate between jleft-1 and jleft
208                 a1 = arr(jleft-1); a2 = arr(jleft);
209                 if abs(a2-a1) < eps
210                     frontPositions(k) = x(jleft);
211                 else
212                     s = (threshold_abs(k)-a1)/(a2-a1);
213                     frontPositions(k) = x(jleft-1) + s * (x(jleft)-x(jleft-1));
214                 end
215             end
216         end
217     end
218 end
219
220 % Pulizia frontPositions: rimuovi NaN iniziali/transitori
221 valid = ~isnan(frontPositions);
222 if sum(valid) < 3
223     warning('Poche posizioni frontali valide: impossibile stimare velocita' );
224     v_est = NaN;
225 else
226     % considera solo parte non-transitoria: scarta i primi 10% del tempo
227     kstart = find(valid,1,'first');
228     kend = find(valid,1,'last');
229     k0 = kstart + round(0.1*(kend-kstart));
230     tik = k0:kend;
231     tfit = T(tik)';
232     xfit = frontPositions(tik)';
233     % regressione lineare (x = v t + b)
234     P = polyfit(tfit, xfit, 1);
235     v_est = P(1);
236     fprintf('Velocita stimata dell onda per %s: circa %.5g (unità spaziali / unità temporali)\n', trackSpecies, v_est);
237 end
238
239 %% ----- GRAFICI -----
240 % 1) mappe spazio-temporali (imagesc)
241 figure('Name','Mappe spazio-temporali','Color','w','Units','normalized','Position',[0.05
242     0.05 0.9 0.8]);
243 subplot(3,1,1);
244 imagesc(x, T, U); axis xy; colorbar; ylabel('t'); xlabel('x'); title('u(x,t) (tumore non infetto)');
245 hold on;
246 plot(frontPositions, T, 'w-','LineWidth',1); % front trace
247 subplot(3,1,2);
248 imagesc(x, T, I); axis xy; colorbar; ylabel('t'); xlabel('x'); title('i(x,t) (tumore infetto)');
249 hold on; plot(frontPositions, T, 'w-','LineWidth',1);
250 subplot(3,1,3);
251 imagesc(x, T, Zmat); axis xy; colorbar; ylabel('t'); xlabel('x'); title('z(x,t) (immunita)');
252 hold on; plot(frontPositions, T, 'k-','LineWidth',1);
253
254 % 2) snapshot dei profili in alcuni tempi

```

```

255 if plotSnapshots
256   figure('Name','Snapshot profili','Color','w','Units','normalized','Position',[0.05 0.05
257   0.9 0.6]);
258   nSnap = numel(snapshotTimes);
259   colors = lines(nSnap);
260   subplot(3,1,1); hold on; box on; title('u(x,t) snapshot'); xlabel('x'); ylabel('u');
261   subplot(3,1,2); hold on; box on; title('i(x,t) snapshot'); xlabel('x'); ylabel('i');
262   subplot(3,1,3); hold on; box on; title('z(x,t) snapshot'); xlabel('x'); ylabel('z');
263   legendEntries = cell(nSnap,1);
264   for k=1:nSnap
265     % trova indice tempo piu' prossimo
266     [~,idx] = min(abs(T - snapshotTimes(k)));
267     subplot(3,1,1); plot(x, U(idx,:), 'Color', colors(k,:), 'LineWidth', 1.4);
268     subplot(3,1,2); plot(x, I(idx,:), 'Color', colors(k,:), 'LineWidth', 1.4);
269     subplot(3,1,3); plot(x, Zmat(idx,:), 'Color', colors(k,:), 'LineWidth', 1.4);
270     legendEntries{k} = sprintf('t=%1f', T(idx));
271   end
272   for s=1:3, subplot(3,1,s); legend(legendEntries,'Location','best'); end
273 end
274
% 3) evoluzione frontale e velocita' stimata
275 figure('Name','Posizione frontale e velocita','Color','w');
276 plot(T, frontPositions, 'b-'); hold on;
277 xlabel('t'); ylabel('posizione frontale u_x_f(t)'); grid on;
278 if ~isnan(v_est)
279   plot(T, v_est*T + frontPositions(find(~isnan(frontPositions),1,'first')), 'r--',
280   'LineWidth',1.2);
281   legend('x_f(t)', 'retta di regressione');
282   title(sprintf('Stima velocita u_v circa %.4g', v_est));
283 else
284   legend('x_f(t)');
285   title('Stima velocita non disponibile');
286 end
287
% 4) fase locale (u,i) in un sito rappresentativo (es: punto x = L/4)
288 [~, idx_site] = min(abs(x - L/4));
289 figure('Name','Fase locale u-i','Color','w');
290 plot(U(:,idx_site), I(:,idx_site), 'k-','LineWidth',1.2); grid on;
291 xlabel('u'); ylabel('i'); title(sprintf('Proiezione di fase u_i in ux=%2f', x(idx_site)));
292 hold on;
293 if ok1, plot(E1.u,E1.i,'ko','MarkerFaceColor',[.7 .7 .7]); end
294 if ok2, plot(E2.u,E2.i,'ks','MarkerFaceColor',[.5 .5 .5]); end
295 if ok3, plot(E3.u,E3.i,'k~','MarkerFaceColor',[.3 .3 .3]); end
296 legend('traiettoria locale','E1','E2','E3','Location','best');
297
% 5) se richiesto, animazione (opzionale)
298 if doAnimation
299   hfig = figure('Name','Animazione spazio-temporale','Color','w');
300   for k=1:round(Nt/4):Nt
301     clf;
302     subplot(3,1,1); plot(x, U(k,:), 'LineWidth',1.6); ylim([min(U(:)) max(U(:))]); title(
303       sprintf('u_t=%2f',T(k)));
304     subplot(3,1,2); plot(x, I(k,:), 'LineWidth',1.6); ylim([min(I(:)) max(I(:))]); title(
305       sprintf('i_t=%2f',T(k)));
306     subplot(3,1,3); plot(x, Zmat(k,:), 'LineWidth',1.6); ylim([min(Zmat(:)) max(Zmat(:))]);
307     drawnow;
308   end
309 end
310 fprintf('\n*** Analisi completata. Verificare figure e console per diagnosi.***\n');
311 %% ===== FUNZIONI LOCALI =====
312
313 function [E1, ok, msg] = equilibrium_E1(par, tol)
314   if par.q_z <= tol.zero
315     ok = false; E1 = struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); msg = 'q_z nullo: z non definito';
316     return;
317   end

```

```

318 E1.u = 0; E1.i = 0; E1.z = par.S_z/par.q_z;
319 ok = (E1.z > tol.zero); msg = ternary(ok, 'esiste_(biologico)', 'z*<=0');
320 end
321
322 function [E2, ok, msg] = equilibrium_E2(par, tol)
323 if par.q_z <= tol.zero || par.p <= tol.zero
324 ok=false; E2=struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); msg='puoq_zunonvalidi'; return;
325 end
326 E2.u = par.K - (par.zeta*par.S_z)/(par.p*par.q_z);
327 E2.i = 0;
328 E2.z = par.S_z/par.q_z;
329 ok = (E2.u > tol.zero) && (E2.z > tol.zero);
330 msg = ternary(ok, 'esiste_(biologico)', 'u*<=0 o o z*<=0 (E2 non fisico)');
331 end
332
333 function [E3, ok, msg] = equilibrium_E3(par, tol)
334
335 denom = (par.beta + par.p) * (par.alpha*par.zeta + par.beta*par.q_z);
336 if denom <= tol.zero
337 ok = false; E3 = struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); msg = 'Denominatore nullo o non
338 positivo in i*'; return;
339 end
340 num = par.K * par.p * par.q_z * (par.beta - par.q) - par.zeta * par.S_z * (par.beta +
341 par.p);
342 i_star = num / denom;
343 if par.q_z <= tol.zero
344 ok=false; E3=struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); msg='q_znullo: z*nondefinito';
345 return;
346 end
347 z_star = par.alpha*i_star / par.q_z + par.S_z / par.q_z;
348 if par.beta <= tol.zero
349 ok=false; E3=struct('u',NaN,'i',NaN,'z',NaN); msg='beta nullo o troppo piccolo: u*non
350 definito'; return;
351 end
352 u_star = par.K * par.q / par.beta + (par.zeta/par.beta) * z_star;
353 ok = (i_star > tol.zero) && (u_star > tol.zero) && (z_star > tol.zero);
354 E3.u = u_star; E3.i = i_star; E3.z = z_star;
355 msg = ternary(ok, 'esiste_(biologico)', 'Almeno una componente <=0 (E3 non fisico)');
356 end
357
358 function print_equilibrium(name, E, ok, msg)
359 if ok
360 fprintf('%s: u=% .5g, i=% .5g, z=% .5g [%s]\n', name, E.u, E.i, E.z, msg);
361 else
362 fprintf('%s: NON esiste - %s\n', name, msg);
363 end
364 end
365
366 function L = laplacian_1d(N, dx, BCtype)
367 % Matrice Laplaciana secondo ordine con condizioni di bordo
368 e = ones(N,1);
369 L = spdiags([e -2*e e], -1:1, N, N) / dx^2;
370 switch lower(BCtype)
371 case 'neumann',
372 % ghost point reflection: second derivative at 1 = 2*(u2-u1)/dx^2
373 L(1,1) = -2/dx^2; L(1,2) = 2/dx^2;
374 L(N,N) = -2/dx^2; L(N,N-1) = 2/dx^2;
375 case 'dirichlet',
376 % Dirichlet zero: L as above but boundaries assume u(0)=u(N+1)=0
377 % nothing to change for standard second-order formula if ghost zeros
378 otherwise
379 error('BCtype non supportato: usare "Neumann" o "Dirichlet"');
380 end
381 end
382
383 function dY = rhs_pde(~, Y, par, Lu, Li, Lz, N)
384 % RHS vettoriale per solver ODE: dY/dt = [D_u Lap u + f1; D_i Lap i + f2; D_z Lap z + f3
385 % ]
386 u = Y(1:N);

```

```

382 i = Y(N+1:2*N);
383 z = Y(2*N+1:3*N);
384
385 % Reazioni punto a punto
386 f1 = par.p .* u .* (1 - (u + i) ./ par.K) - (par.beta/par.K) .* u .* i - (par.zeta/par.K
387 ) .* u .* z;
388 f2 = (par.beta/par.K) .* u .* i - par.q .* i - (par.zeta/par.K) .* i .* z;
389 f3 = par.alpha .* i - par.q_z .* z + par.S_z;
390
391 % Diffusione (lineare)
392 du = Lu * u + f1;
393 di = Li * i + f2;
394 dz = Lz * z + f3;
395
396 dY = [du; di; dz];
397 end
398
399 function J = jacobian_pde(~, Y, par, Lapl, D_u, D_i, D_z, N)
400 % Jacobiano sparso completo (3N x 3N) per ode15s
401 u = Y(1:N); i = Y(N+1:2*N); z = Y(2*N+1:3*N);
402
403 % derivate puntuali della reazione
404 % d f1 / d u
405 df1_du = par.p - (2*par.p .* u)/par.K - (par.p .* i)/par.K - (par.beta .* i)/par.K - (
406 par.zeta .* z)/par.K;
407 df1_di = -(par.p + par.beta) .* u / par.K;
408 df1_dz = -(par.zeta .* u) / par.K;
409
410 df2_du = (par.beta/par.K) .* i;
411 df2_di = (par.beta/par.K) .* u - par.q - (par.zeta/par.K) .* z;
412 df2_dz = -(par.zeta/par.K) .* i;
413
414 df3_du = zeros(N,1);
415 df3_di = par.alpha * ones(N,1);
416 df3_dz = -par.q_z * ones(N,1);
417
418 % Matrici diagonali
419 Df11 = spdiags(df1_du, 0, N, N);
420 Df12 = spdiags(df1_di, 0, N, N);
421 Df13 = spdiags(df1_dz, 0, N, N);
422
423 Df21 = spdiags(df2_du, 0, N, N);
424 Df22 = spdiags(df2_di, 0, N, N);
425 Df23 = spdiags(df2_dz, 0, N, N);
426
427 Df31 = spdiags(df3_du, 0, N, N);
428 Df32 = spdiags(df3_di, 0, N, N);
429 Df33 = spdiags(df3_dz, 0, N, N);
430
431 % Sparse Jacobian blocks (3x3 blocks)
432 J11 = D_u * Lapl + Df11;
433 J12 = Df12;
434 J13 = Df13;
435
436 J21 = Df21;
437 J22 = D_i * Lapl + Df22;
438 J23 = Df23;
439
440 J31 = Df31; % zero
441 J32 = Df32;
442 J33 = Df33;
443
444 % Assemble sparse 3N x 3N
445 J = [J11, J12, J13;
446 J21, J22, J23;
447 J31, J32, J33];
448 end
449
450 function [value, isterminal, direction] = event_stop_if_blowup(~, Y, MAXPOP)

```

```

449 % Evento: ferma integrazione se qualche componente supera MAXPOP o diventa NaN
450 if any(isnan(Y)) || any(isinf(Y))
451     value = 0; isterminal = 1; direction = 0; return;
452 end
453 value = double(all(Y < MAXPOP));
454 isterminal = 1; direction = -1;
455 end
456
457 function out = ternary(cond, a, b)
458     if cond, out = a; else out = b; end
459 end

```

Listing A.32. onde_viaggianti_inf.m

A.4 Caso di presenza di virus oncolitici con ostacolo all’infiltazione immunitaria

Modello computazionale ibrido

```

1 theta_1=2*D_u*tau/delta^2;
2 theta_2=2*D_i*tau/delta^2;
3
4 theta_T=2*DT*tau/delta^2;
5 nu=2*chi_T*tau*cstar/delta^2;
6 Dc_ag=Dc*tau/delta^2;
7
8 T=T_pde/tau;
9 griglia=L/delta; %numeri pari
10 griglia_uninf=cell_uninf/delta; %numero punti di griglia con cellule non infette, deve
    essere PARI
11 griglia_inf=cell_inf/delta; %numero punti di griglia con cellule infette, deve essere PARI
12 n_uninf=h_uninf*delta; %numeri cellule non infette in ogni nodo, deve essere INTERO
13 n_inf=h_inf*delta; %numeri cellule infette in ogni nodo, deve essere INTERO
14 %NB: al momento considero +1 per coerenza con la PDE
15
16 U=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
17 I=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
18 Tcell=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
19 c=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
20
21 vessel=ones(2*griglia+1,1);
22
23 % Maschera inflow: solo 40% sinistro (o destro) del dominio
24 mask = zeros(2 * griglia + 1, 1);
25 mask(1:round(0.4 * length(mask))) = 1;
26 %mask(end - round(0.4 * length(mask)) + 1:end) = 1;
27
28
29 U(:,1)=[zeros(griglia-griglia_uninf,1)
30         n_uninf*ones(2*griglia_uninf+1,1)
31         zeros((griglia-griglia_uninf),1)];
32 I(:,1)=[zeros((griglia-griglia_inf),1)
33         n_inf*ones(2*griglia_inf+1,1)
34         zeros((griglia-griglia_inf),1)];
35
36 U_temp=U(:,1);
37 I_temp=I(:,1);
38 Tc_temp=Tcell(:,1);
39 c_temp=c(:,1);
40
41
42
43 for i=2:T+1
44     P=U_temp+I_temp;
45     U_temp=passaggiata_unod_smorzata(U_temp,theta_1);
46     I_temp=passaggiata_unod_smorzata(I_temp,theta_2);

```

```

47 Tc_temp = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(Tc_temp, c_temp, P, theta_T, nu,
48 cstar, w_max);
49
50 U_temp=nascitamorte_pressione(U_temp, P, K*delta, p*tau, 0);
51 I_temp=nascitamorte_pressione(I_temp, P, K*delta, 0, q*tau);
52 Tc_temp=nascitamorte_pressione(Tc_temp, P, K*delta, 0, qT*tau); %or dependent on the
53 total number
54
55 % Inflow T solo nella regione mascherata
56 Tc_temp = inflow_masked(Tc_temp, alphaz * sum(I_temp) * delta * tau, vessel, mask);
57
58 [U_temp,I_temp] = infezione_dued(U_temp, I_temp, beta*tau/delta);
59
60 U_temp=T_kill(U_temp, Tc_temp, min(1,zU*tau/delta));
61 I_temp=T_kill(I_temp, Tc_temp, min(1,zI*tau/delta));
62
63 c_temp=dinamicac_unod(c_temp,Dc_ag,I_temp,alphac*tau/delta,U_temp,gamma*tau/delta,cstar,
64 qc*tau);
65
66 if any(isnan(U_temp)) || any(isnan(I_temp)) || any(isnan(Tc_temp))
67 i
68 end
69
70 %we only save iterations at integer times
71 t=(i-1)*tau;
72 if t==floor(t)
73 U(:,t+1)=U_temp;
74 I(:,t+1)=I_temp;
75 Tcell(:,t+1)=Tc_temp;
76 c(:,t+1)=c_temp;
77
78 figure(1)
79 clf
80 subplot(1,2,1)
81 plot(U_temp/delta)
82 hold on
83 plot(I_temp/delta)
84 subplot(1,2,2)
85 plot(Tc_temp/delta)
86
87 end
88
89 end

```

Listing A.33. c_agents_immune_oned.m

```

1 clearvars
2 c_parameters_immune_oned
3
4 L=10;
5 T_pde=1000;
6 maxit=1;
7 delta=0.05; %mm
8 tau=0.01; %h
9 dx=0.05;
10 dt=1e-3;
11 cell_uninf=Ru; %larghezza iniziale dominio non infetto
12 cell_inf=Ri; %largezza iniziale dominio infetto
13 h_uninf=0.9*K;
14 h_inf=0.1*K;
15
16
17 space=[-L L];
18
19 chiT=chiT/10;
20 zU=zU/2;
21 zI=zI/2;
22 q=q/5;
23 S_z=0.05;
24 w_max = 0.4 * K;

```

```

25
26
27 tic
28 c_pde_immune_oned
29 time_pde=toc
30
31 tic
32 seed=1;
33 rng(seed)
34 c_agents_immune_oned
35 time_agents=toc
36
37
38 U_plot=U;
39 I_plot=I;
40 Tcell_plot=Tcell;
41 c_plot=c;
42
43 h = figure(1); clf
44 vid=VideoWriter('video');
45
46 vid.FrameRate=4;
47 c_video_oned_immune
48
49
50 figure(2)
51 clf
52 U_sum=sum(U);
53 I_sum=sum(I);
54 T_sum=sum(Tcell);
55
56 u1_sum=sum(u1')*dx;
57 u2_sum=sum(u2')*dx;
58 u3_sum=sum(u3')*dx;
59
60 plot(0:T_pde,U_sum,'LineWidth',2)
61 hold on
62 plot(0:T_pde,I_sum,'LineWidth',2)
63 hold on
64 plot(0:T_pde,U_sum+I_sum,'LineWidth',2)
65 hold on
66 plot(0:T_pde,T_sum,'LineWidth',2)
67 hold on
68 plot(0:T_pde,u1_sum,'k:','LineWidth',2)
69 hold on
70 plot(0:T_pde,u2_sum,'k:','LineWidth',2)
71 hold on
72 plot(0:T_pde,u1_sum+u2_sum,'k:','LineWidth',2)
73 hold on
74 plot(0:T_pde,u3_sum,'k:','LineWidth',2)
75 axis([0 T_pde 0 max(u1_sum+u2_sum)])
76
77 legend('Uninfected','Infected','Total','Immune','Location','northwest')

```

Listing A.34. c_main_immune_oned.m

```

1 p=log(2)/37;
2 q=1/24;
3 alpha=3500; %virus rilasciati da una cellula
4 beta=7*1e-10*alpha/24; %beta Friedman et al 06 * alpha (vedi paper per il motivo)
5 Du=((6.2-2.6)/2/40/24)^2/p; %ogni unita' spaziale vale 1 mm
6 Di=Du;
7
8 K=1e4;
9 Ru=2.6; %raggio iniziale non infette in mm
10 Ri=1; %raggio iniziale infette in mm
11
12 beta=beta*1e6/K;
13

```

```

14 Dc=0.8/24; %MCK04
15 qc=2/24; %Emma
16 % qc=log(2)/0.5; %too much
17 cstar=5*(1/3); %mug/mm^2
18 alphac=2.5/K; %valore massimo di Adrienne diviso...; 1/h/cell
19 gammac=alphac/50;
20
21 qT=0.18/24; %OK
22 alphaz=qT/50; %arbitrario
23
24 zU=10/K/10;
25 zI=zU;
26
27 %DT=0.025/24; %Ats+20
28 DT=0.0023; %from microscopic considerations
29 chiT=1.65;
30 w_max = 0.4 * K; % soglia di densita' tumorale oltre cui la mobilita' T si annulla

```

Listing A.35. c_parameters immune oned.m

```

1 T=T_pde/dt;
2 x=-L:dx:L;
3 Nx=2*L/dx;
4
5 D=Du/K;
6
7
8 Nx_u=2*Ru/dx; %numero punti di griglia con cellule non infette, deve essere PARI
9 Nx_i=2*Ri/dx; %numero punti di griglia con cellule infette, deve essere PARI
10
11
12 u1=zeros(Nx+1,T_pde+1);
13 u2=u1;
14 u3=u1;
15 u4=u1;
16
17 u=[zeros((Nx-Nx_u)/2,1)
18     h_uninf*ones(Nx_u+1,1)
19     zeros((Nx-Nx_u)/2,1)];
20 i=[zeros((Nx-Nx_i)/2,1)
21     h_inf*ones(Nx_i+1,1)
22     zeros((Nx-Nx_i)/2,1)];
23 z=zeros(Nx+1,1);
24 c=zeros(Nx+1,1);
25
26 u1(:,1)=u;
27 u2(:,1)=i;
28 u3(:,1)=z;
29 u4(:,1)=c;
30
31
32 for k=1:T
33     rho=(u+i);
34
35     % DIFFUSIONE STANDARD
36     vicino_destra=[u(2:Nx+1);0];
37     vicino_sinistra=[0;u(1:Nx)];
38     u=u+Du*(vicino_sinistra+vicino_destra-2*u)*dt/(dx^2);
39     u(1)=u(2);
40     u(Nx+1)=u(Nx);
41
42     vicino_destra=[i(2:Nx+1);0];
43     vicino_sinistra=[0;i(1:Nx)];
44     i=i+Di*(vicino_sinistra+vicino_destra-2*i)*dt/(dx^2);
45     i(1)=i(2);
46     i(Nx+1)=i(Nx);
47
48     vicino_destra=[c(2:Nx+1);0];
49     vicino_sinistra=[0;c(1:Nx)];

```

```

50 c=c+Dc*(vicino_sinistra+vicino_destra-2*c)*dt/(dx^2);
51 c(1)=c(2);
52 c(Nx+1)=c(Nx);
53
54 % CHEMOTASSI E DIFFUSIONE INSIEME
55 c_destra=[c(2:Nx+1);0];
56 z_destra=[z(2:Nx+1);0];
57 w=chiT*(c_destra-c)/dx;
58 Fz=max(w,0).*z_max(-w,0).*z_destra-DT*(z_destra-z)/dx;
59 z=z+(dt/dx)*([0; Fz(1:Nx)]-[Fz(1:Nx); 0]);
60
61 % REAZIONE
62 u=u+dt*(p*(1-rho./K).*u-beta*u.*i-zU*u.*z);
63 i=i+dt*(beta*u.*i-q*i-zI*i.*z);
64 z=z+dt*(-qT*z+alphaz*sum(i)*dx);
65
66 c=c+dt*((alphac*i+gammac*u).*(cstar-c)-qc*c);
67
68
69
70 if (mod(k,1/dt)==0)
71     u1(:,k*dt+1)=u;
72     u2(:,k*dt+1)=i;
73     u3(:,k*dt+1)=z;
74     u4(:,k*dt+1)=c;
75
76 figure(1)
77 clf
78 sgttitle('t='+string(k*dt)+',h')
79 subplot(1,2,1)
80 plot(x,u,'LineWidth',1)
81 hold on
82 plot(x,i,'LineWidth',1)
83 hold on
84 plot(x,c*200,'LineWidth',1)
85 legend('u','i')
86
87 subplot(1,2,2)
88 plot(x,z,'LineWidth',1)
89 hold on
90 plot(x,c*10,'LineWidth',1)
91 legend('z','c')
92 end
93
94 end
95
96 t=0:T_pde;
97
98 u1=u1';
99 u2=u2';
100 u3=u3';
101 u4=u4';

```

Listing A.36. c_pde_immune_oned.m

```

1 open(vid)
2
3 theta_1=2*Dy*tau/delta;
4 theta_2=2*Di*tau/delta;
5 minAx=0;
6 maxAx=K;
7 griglia=L/delta; %numeri pari
8
9 vu=sqrt(Dy*p/2);
10 vi=sqrt(Di*(beta*K-q)/2);
11
12 for i=1:10:T_pde+1
13     clf
14     plot((0:griglia)*delta,U_plot(:,i)/delta,'LineWidth',1)

```

```

15 hold on
16 plot(x,u1(i,:),'--')
17 hold on
18 yline(q/beta)
19 hold on
20 xline(L/2+Ru+(i-1)*vu,'--')
21 hold on
22 xline(L/2-Ru-(i-1)*vu,'--')
23 hold on
24 plot((0:griglia)*delta,(U_plot(:,i)+I_plot(:,i))/delta)
25 plot((0:griglia)*delta,I_plot(:,i)/delta,'LineWidth',1)
26 hold on
27 plot(x,u2(i,:),'--')
28 hold on
29 yline(p*(beta*K-q)/beta/(beta*K+p))
30 axis([0 griglia*delta minAx maxAx])
31 title('Cellule infette', 'q=' + string(q) + ', \beta=' + string(beta) + ', \theta_2=' + string(theta_2) + ...
32 ', \delta=' + string(delta) + ', \tau=' + string(tau))
33 legend('Agenti', 'PDE')
34
35 frame=getframe(h);
36 writeVideo(vid,frame);
37
38
39
40 close(vid)

```

Listing A.37. c_video.m

```

1 open(vid)
2
3 minAx=0;
4 maxAx=K;
5
6 for i=1:10:T_pde+1
7   clf
8   sgtitle('t=' + string(i-1) + ' h')
9   subplot(1,2,1)
10  plot(-L:delta:L,U_plot(:,i)/delta,'LineWidth',1)
11  hold on
12  plot(-L:delta:L,I_plot(:,i)/delta,'LineWidth',1)
13  hold on
14  plot(x,u1(i,:),'k:','LineWidth',1)
15  hold on
16  plot(x,u2(i,:),'k:','LineWidth',1)
17
18  subplot(1,2,2)
19  plot(-L:delta:L,Tcell_plot(:,i)/delta,'LineWidth',1)
20  hold on
21  plot(-L:delta:L,c_plot(:,i)/10,'LineWidth',1)
22  hold on
23  plot(x,u3(i,:),'k:','LineWidth',1)
24  hold on
25  plot(x,u4(i,:)/10,'k:','LineWidth',1)
26
27  plot(-L:delta:L,c_plot(:,i),'LineWidth',1)
28  hold on
29  plot(x,u4(i,:),'k:','LineWidth',1)
30
31 frame=getframe(h);
32 writeVideo(vid,frame);
33
34
35
36 close(vid)

```

Listing A.38. c_video_oned_immune.m

```

1 function c=dinamicac_unod(c,D,I,alphac,U,gammac,cstar,qc)
2 %Funzione che prende in input un vettore colonna a valori interi positivi
3 %di lunghezza almeno 3 e restituisce il vettore ottenuto a seguito di
4 %diffusione, decadimento e produzione della popolazione I.
5 %Condizioni al bordo di Neumann omogenee
6
7 c_right=[c(2:end);0];
8 c_left=[0;c(1:end-1)];
9
10 c=c+D*(c_left+c_right-2*c)+(alphac*I+gammac*U).*(cstar-c)-qc*c;
11 c(1)=c(2);
12 c(end)=c(end-1);

```

Listing A.39. `dinamicac_unod.m`

```

1 function [U,I] = infezione_dued(U, I, beta)
2 %Funzione che prende in input due matrici U, I a valori interi positivi, una
3 %probabilita' di infezione beta e restituisce la matrice ottenuta dopo
4 %l'infezione
5
6 prob_max=1;
7
8 A=binornd(U,min(prob_max, beta*I));
9 U=U-A;
10 I=I+A;
11

```

Listing A.40. `infezione_dued.m`

```

1 % Il codice e' identico a quello che c'e' in A.24

```

Listing A.41. `inflow_masked.m`

```

1 % Il codice e' identico a quello che c'e' in A.13 e A.25

```

Listing A.42. `nascitamorte_pressione.m`

```

1 function w = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(v, c, P, theta, chi, cmax, w_max)
2 % Movimento stocastico con chemotassi e ostacolo all’infiltrazione
3 % v = T-cell attuali
4 % c = chemoattrattante
5 % P = densita’ tumorale infetto + non infetto (ostacolo)
6 % theta = probabilita’ massima di diffusione
7 % chi = coefficiente di chemotassi
8 % cmax = scala normalizzante per chemotassi
9 % w_max = soglia oltre la quale si blocca il movimento
10
11 n = length(v);
12 w = zeros(n,1);
13
14 % Calcolo della mobilita’ locale
15 densita = P;
16 mobilita = max(0, 1 - densita / w_max);
17
18 % Movimento interno (escludendo i bordi)
19 theta_eff = theta * mobilita(2:end-1);
20 chi_eff = chi * mobilita(2:end-1);
21
22 prob_s = theta_eff / 2 + chi_eff .* subplus(c(1:end-2) - c(2:end-1)) / (2 * cmax);
23 prob_d = theta_eff / 2 + chi_eff .* subplus(c(3:end) - c(2:end-1)) / (2 * cmax);
24 prob_c = 1 - prob_s - prob_d;
25
26 % Multinomial sampling per celle interne
27 b = mnrnd(v(2:end-1), [prob_s, prob_c, prob_d]);
28
29 % Ricomposizione del nuovo vettore

```

```

30 w = [b(:,1); 0; 0] + [0; b(:,2); 0] + [0; 0; b(:,3)];
31 % BORDO SINISTRO
32 theta_edge = theta * mobilita(1);
33 chi_edge = chi * mobilita(1);
34 p_dx = theta_edge / 2 + chi_edge * subplus(c(2) - c(1)) / (2 * cmax);
35 p_cx = 1 - p_dx;
36
37 a = mnrnd(v(1), [p_cx, p_dx]);
38 w(1) = a(1);
39 w(2) = w(2) + a(2);
40
41 % BORDO DESTRO
42 theta_edge = theta * mobilita(end);
43 chi_edge = chi * mobilita(end);
44 p_sx = theta_edge / 2 + chi_edge * subplus(c(end-1) - c(end)) / (2 * cmax);
45 p_dx = 1 - p_sx;
46
47 a = mnrnd(v(end), [p_sx, p_dx]);
48 w(end-1) = w(end-1) + a(1);
49 w(end) = a(2);
50

```

Listing A.43. passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m

```

1 % Il codice e' identico a quello che c'e' in A.15 e A.27

```

Listing A.44. passeggiata_unod_smorzata.m

```

1 % Il codice e' identico a quello che c'e' in A.16 e A.28

```

Listing A.45. T_kill.m

A.5 Caso infezione con ostacolo e movimento cellulare dovuto a pressione

Modello computazionale ibrido

```

1 theta_1=2*D_u*tau/delta^2;
2 theta_2=2*D_i*tau/delta^2;
3
4 theta_T=2*DT*tau/delta^2;
5 nu=2*chi_T*tau*cstar/delta^2;
6 Dc_ag=Dc*tau/delta^2;
7
8 T=T_pde/tau;
9 griglia=L/delta; %numeri pari
10 griglia_uninf=cell_uninf/delta; %numero punti di griglia con cellule non infette
11 griglia_inf=cell_inf/delta; %numero punti di griglia con cellule infette
12 n_uninf=h_uninf*delta;
13 n_inf=h_inf*delta;
14
15 U=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
16 I=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
17 Tcell=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
18 c=zeros(2*griglia+1,T_pde+1);
19
20 vessel=ones(2*griglia+1,1);
21
22 % Maschera inflow: solo 40% sinistro (o destro) del dominio
23 mask = zeros(2*griglia+1,1);
24 mask(1:round(0.4*length(mask))) = 1;
25 %mask(end - round(0.4 * length(mask)) + 1:end) = 1;
26
27 U(:,1)=[zeros(griglia-griglia_uninf,1)
28 n_uninf*ones(2*griglia_uninf+1,1)

```

```

29      zeros((griglia-griglia_uninf),1)];
30 I(:,1)=[zeros(griglia-griglia_inf,1)
31 n_inf*ones(2*griglia_inf+1,1)
32 zeros((griglia-griglia_inf),1)];
33
34 U_temp=U(:,1);
35 I_temp=I(:,1);
36 Tc_temp=Tcell(:,1);
37 c_temp=c(:,1);
38
39 for i=2:T+1
40     % pressione = densita' tumorale totale
41     P = min(K, U_temp + I_temp);
42
43     % --- MIGRAZIONE TUMORALE A PRESSIONE (sostituisce smorzata) ---
44     U_temp = passeggiata_unod_pressione(U_temp, P, theta_1, K);
45     I_temp = passeggiata_unod_pressione(I_temp, P, theta_2, K);
46
47     % --- MOVIMENTO IMMUNE (chemotassi + ostacolo) ---
48     Tc_temp = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(Tc_temp, c_temp, P, theta_T, nu,
49                 cstar, w_max);
50
51     % --- NASCITA/MORTE ---
52     U_temp = nascitamorte_pressione(U_temp, P, K*delta, p*tau, 0);
53     I_temp = nascitamorte_pressione(I_temp, P, K*delta, 0, q*tau);
54     Tc_temp= nascitamorte_pressione(Tc_temp,P,K*delta,0,qT*tau);
55
56     % --- INFLOW IMMUNE condizionato alla maschera ---
57     Tc_temp = inflow_masked(Tc_temp, alphaz * sum(I_temp) * delta * tau, vessel, mask);
58
59     % --- INFEZIONE ---
60     [U_temp,I_temp] = infezione_dued(U_temp, I_temp, beta*tau/delta);
61
62     % --- KILLING IMMUNE ---
63     U_temp = T_kill(U_temp, Tc_temp, min(1,zU*tau/delta));
64     I_temp = T_kill(I_temp, Tc_temp, min(1,zI*tau/delta));
65
66     % --- CHEMOATTRATTANTE ---
67     c_temp = dinamicac_unod(c_temp,Dc_ag,I_temp,alphac*tau/delta,U_temp,gamma*tau/delta,
68                 cstar,qc*tau);
69
70     if any(isnan(U_temp)) || any(isnan(I_temp)) || any(isnan(Tc_temp))
71         i
72     end
73
74     % salvataggi
75     t=(i-1)*tau;
76     if t==floor(t)
77         U(:,t+1)=U_temp;
78         I(:,t+1)=I_temp;
79         Tcell(:,t+1)=Tc_temp;
80         c(:,t+1)=c_temp;
81
82         figure(1)
83         clf
84         subplot(1,2,1)
85         plot(U_temp/delta)
86         hold on
87         plot(I_temp/delta)
88         subplot(1,2,2)
89         plot(Tc_temp/delta)
90     end
91 end

```

Listing A.46. c_agents_immune_oned.m

```

1 % come in A.34

```

Listing A.47. c_main_immune_oned.m

```
1 % come in A.35
```

Listing A.48. c_parameters_immune_oned.m

```

1 T=T_pde/dt;
2 x=-L:dx:L;
3 Nx=2*L/dx;
4
5 Nx_u=2*Ru/dx;
6 Nx_i=2*Ri/dx;
7
8 u1=zeros(Nx+1,T_pde+1);
9 u2=u1; u3=u1; u4=u1;
10
11 u=[zeros((Nx-Nx_u)/2,1)
12     h_uninf*ones(Nx_u+1,1)
13     zeros((Nx-Nx_u)/2,1)];
14 i=[zeros((Nx-Nx_i)/2,1)
15     h_inf*ones(Nx_i+1,1)
16     zeros((Nx-Nx_i)/2,1)];
17 z=zeros(Nx+1,1);
18 c=zeros(Nx+1,1);
19
20 u1(:,1)=u; u2(:,1)=i; u3(:,1)=z; u4(:,1)=c;
21
22 for k=1:T
23     rho = (u+i);
24
25     % --- DIFFUSIONE TUMORALE: schema pressure-driven upwind ---
26     u = update_tumor_pde_pressure(u, Du, K, p, dt, dx);
27     i = update_tumor_pde_pressure(i, Di, K, 0, dt, dx); % no crescita per infette
28
29     % --- DIFFUSIONE CHEMOATTRATTANTE ---
30     vicino_destra=[c(2:Nx+1);0];
31     vicino_sinistra=[0;c(1:Nx)];
32     c=c+Dc*(vicino_sinistra+vicino_destra-2*c)*dt/(dx^2);
33     c(1)=c(2); c(Nx+1)=c(Nx);
34
35     % --- MOVIMENTO IMMUNE: chemotassi upwind + diffusione ---
36     c_destra=[c(2:Nx+1);0];
37     z_destra=[z(2:Nx+1);0];
38     w=chiT*(c_destra-c)/dx;
39     Fz=max(w,0).*z - max(-w,0).*z_destra - DT*(z_destra-z)/dx;
40     z=z+(dt/dx)*([0;Fz(1:Nx)]-[Fz(1:Nx);0]);
41
42     % --- REAZIONI ---
43     u=u+dt*(-beta*u.*i - zU*u.*z );
44     i=i+dt*(-beta*u.*i - q*i - zI*i.*z );
45     z=z+dt*(-qT*z+alphaz*sum(i)*dx);
46     c=c+dt*((alphac*i+gammac*u).*(cstar-c)-qc*c);
47
48 if (mod(k,1/dt)==0)
49     u1(:,k*dt+1)=u;
50     u2(:,k*dt+1)=i;
51     u3(:,k*dt+1)=z;
52     u4(:,k*dt+1)=c;
53
54 figure(1)
55 clf
56 sgttitle('t='+string(k*dt)+',h')
57 subplot(1,2,1)
58 plot(x,u,'LineWidth',1)
59 hold on
60 plot(x,i,'LineWidth',1)
61 hold on
62 plot(x,c*200,'LineWidth',1)
63 legend('u','i')
64
```

```

65 subplot(1,2,2)
66 plot(x,z,'LineWidth',1)
67 hold on
68 plot(x,c*10,'LineWidth',1)
69 legend('z','c')
70 end
71 end
72
73 t=0:T_pde;
74 u1=u1'; u2=u2'; u3=u3'; u4=u4';

```

Listing A.49. c_pde_immune_oned.m

```
1 % come in A.37
```

Listing A.50. c_video.m

```
1 % come in A.38
```

Listing A.51. c_video_oned_immune.m

```
1 % come in A.39
```

Listing A.52. dinamicac_unod.m

```
1 % come in A.40
```

Listing A.53. infezione_dued.m

```
1 % come in A.24 e A.41
```

Listing A.54. inflow_masked.m

```
1 % come in A.13, A.25 e A.42
```

Listing A.55. nascitamorte_pressione.m

```
1 % come in A.43
```

Listing A.56. passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m

```

1 function w = passeggiata_unod_pressione(v,P,theta,K)
2 % Passeggiata unidimensionale guidata da pressione
3 % v = vettore popolazione
4 % P = pressione locale (stesso size)
5 % theta = probabilita' massima di moto
6 % K = carrying capacity
7
8 n=length(v);
9 P=min(P,K);
10
11 prob_s = theta*subplus(P(2:n-1)-P(1:n-2))/(2*K);
12 prob_d = theta*subplus(P(2:n-1)-P(3:n))/(2*K);
13
14 b = mnrnd(v(2:n-1), [prob_s 1-prob_s prob_d prob_d]);
15
16 w = [b(:,1);0;0] + [0;b(:,2);0] + [0;0;b(:,3)];
17
18 % Estremi riflettenti
19 a = binornd(v(1), theta*subplus(P(1)-P(2))/(2*K));
20 w(1)=w(1)+v(1)-a; w(2)=w(2)+a;
21
22 a = binornd(v(n), theta*subplus(P(n)-P(n-1))/(2*K));
23 w(n)=w(n)+v(n)-a; w(n-1)=w(n-1)+a;
24

```

Listing A.57. passeggiata_unod_pressione.m

```
1 % come in A.16, A.28 e A.45
```

Listing A.58. T_kill.m

```

1 function u = update_tumor_pde_pressure(u, D, K, p, dt, dx)
2 %UPDATE_TUMOR_PDE_PRESSURE
3 % Aggiorna la densita' tumorale u secondo diffusione con pressione
4 % (upwind scheme) e crescita logistica.
5 %
6 % u : densita' tumorale (Nx+1 x 1)
7 % D : coefficiente di diffusione
8 % K : capacita' portante
9 % p : tasso di proliferazione
10 % dt : passo temporale
11 % dx : passo spaziale
12
13 Nx = length(u) - 1;
14
15 % Calcolo flussi (upwind per la pressione)
16 u_destra = [u(2:end); 0];
17 u_sinistra = [0; u(1:end-1)];
18
19 % Flusso con upwind: diffusione modulata dalla densita'
20 Fu = -D * (u_destra - u) / dx;
21
22 % Aggiornamento tramite divergenza dei flussi
23 u = u + (dt/dx) * ([0; Fu(1:Nx)] - [Fu(1:Nx); 0]);
24
25 % Reazione: crescita logistica sotto pressione
26 rho = u;
27 u = u + dt * (p * (1 - rho./K) .* u);
28
29 % Condizioni al bordo di Neumann (no-flux)
30 u(1) = u(2);
31 u(end) = u(end-1);
32
33 end

```

Listing A.59. update_tumor_pde_pressure.m

Appendice B

Pseudocodici relativi ai codici MATLAB

B.1 Caso di assenza di virus oncolitici

Analisi di stabilità/instabilità

(a) *Diagramma di biforazione*

```
1 # 1. Definisci i parametri del sistema biologico
2 Imposta p = 1           # Tasso di crescita tumorale
3 Imposta K = 1           # Capacita' portante del tumore
4 Imposta qz = 1          # Efficienza del sistema immunitario
5 Imposta zeta = 1        # Forza della risposta immunitaria
6
7 # 2. Definisci il parametro di biforcazione (S_z) come un intervallo da 0 a 3 con 300 punti
8 Crea un vettore Sz con valori equidistanti tra 0 e 3 (300 valori)
9
10 # 3. Calcola l'equilibrio z_star corrispondente a ciascun valore di Sz
11 Per ogni elemento in Sz, calcola:
12     z_star = Sz / qz
13
14 # 4. Calcola la soluzione non triviale dell'equilibrio tumorale u*
15 Per ogni valore in Sz, calcola:
16     u_nontrivial = K - (zeta * Sz) / (p * qz)
17
18 # 5. Imposta a 'nondefinito' (NaN) i valori di u_nontrivial negativi (non biologicamente
19 validi)
20 Per ogni u_nontrivial < 0:
21     Imposta u_nontrivial = NaN
22
23 # 6. Calcola la soglia critica di biforcazione Sz_crit
24 Calcola:
25     Sz_crit = (p * K * qz) / zeta
26
27 # 7. Crea il grafico del diagramma biforcativo
28 - Traccia una linea tratteggiata nera per u* = 0 (equilibrio triviale)
29 - Traccia in blu la curva u_nontrivial in funzione di Sz (equilibrio non triviale)
30 - Traccia una linea verticale rossa in corrispondenza di Sz_crit
31
32 # 8. Etichetta il grafico
33 - Assegna etichette agli assi: "S_z" e "Popolazione tumorale all'equilibrio u*"
34 - Titolo del grafico: "Diagramma biforcativo per il sistema senza infezione"
35 - Legenda: equilibrio triviale, non-triviale, soglia di biforcazione
36 - Attiva la griglia
```

Listing B.1. Pseudocodice di "Diagramma_biforcativo_noinf.m"

(b) *Simulazioni dinamiche*

```

1 # 1. Definisci i parametri del modello biologico
2 Imposta p = 1           # Crescita tumorale
3 Imposta K = 1           # Capacita' portante del tumore
4 Imposta qz = 1          # Tasso di decadimento della risposta immunitaria
5 Imposta zeta = 1        # Efficienza della risposta immunitaria
6
7 # 2. Definisci due valori della sorgente immunitaria Sz: uno sotto e uno sopra la soglia critica
8 Imposta Sz_vals = [0.5, 1.5]      # Valori rappresentativi
9
10 # 3. Definisci le condizioni iniziali da simulare (u0, z0)
11 Crea matrice ICs con 4 coppie iniziali:
12     (0.1, 0.1), (0.9, 0.1), (0.1, 1.0), (0.9, 1.0)
13
14 # 4. Definisci l'intervallo temporale di simulazione
15 Imposta tspan = [0, 50]
16
17 # 5. Crea una nuova figura per il grafico
18
19 # 6. Per ciascun valore di Sz (due casi: sotto e sopra soglia)
20 Per i da 1 a 2:
21     Assegna Sz = Sz_vals[i]
22
23     # Definisci il sistema dinamico come sistema di ODE:
24     # y(1) = u(t): popolazione tumorale
25     # y(2) = z(t): risposta immunitaria
26     Definisci f(t, y):
27         du/dt = p*u*(1 - u/K) - (zeta/K)*u*z
28         dz/dt = -qz*z + Sz
29
30     # Prepara due sottografici per ciascun Sz:
31     - Uno per u(t)
32     - Uno per z(t)
33
34     # 7. Per ciascuna condizione iniziale, esegui simulazione numerica
35     Per j da 1 a 4:
36         - Estrai condizioni iniziali (u0, z0) da ICs[j]
37         - Risolvi il sistema f su tspan usando ode45 (metodo numerico)
38         - Grafica u(t) nel primo sottografico, con etichetta corrispondente
39         - Grafica z(t) nel secondo sottografico, con etichetta corrispondente
40
41     # 8. Abbellisci i grafici
42     - Assegna titolo, etichette e griglia a ciascun sottografico
43     - Mostra la legenda per distinguere le condizioni iniziali

```

Listing B.2. Pseudocodice di "Simulazioni_dinamiche_noinf.m"

(c) Ritratti di fase

```

1 # 1. Definisci una griglia di punti (u, z) nello spazio di fase
2 Crea una griglia di 20x20 punti per u in [0, 1.5] e z in [0, 1.5]
3
4 # 2. Definisci le condizioni iniziali da cui partire
5 ICs = [ (0.1, 0.1), (0.9, 0.1), (0.1, 1.0), (0.9, 1.0) ]
6
7 # 3. Definisci intervallo temporale per le simulazioni dinamiche
8 Imposta tspan = [0, 50]
9
10 # 4. Definisci due valori del parametro Sz: uno sotto e uno sopra la soglia critica
11 Sz_vals = [0.5, 1.5]
12
13 # 5. Crea una nuova figura per contenere i due ritratti di fase
14
15 # 6. Per ciascun valore di Sz (due casi: sotto e sopra la soglia)
16 Per k da 1 a 2:
17     Assegna Sz = Sz_vals[k]
18
19     # 6.1. Calcola il campo vettoriale (du, dz) sulla griglia
20     Per ogni punto (u, z):

```

```

21 du = p*u*(1 - u/K) - (zeta/K)*u*z
22 dz = -qz*z + Sz
23 Calcola la magnitudine del vettore: mag = sqrt(du^2 + dz^2)
24
25 # 6.2. Normalizza e disegna il campo vettoriale con frecce (quiver plot)
26 In sottografico k della figura:
27     Disegna le frecce (du/mag, dz/mag) partendo da (u, z)
28
29 # 6.3. Definisci il sistema dinamico come funzione delle ODE
30 f(t, y) = [
31     p*y(1)*(1 - y(1)/K) - (zeta/K)*y(1)*y(2);
32     -qz*y(2) + Sz
33 ]
34
35 # 6.4. Per ciascuna condizione iniziale, simula e traccia la traiettoria nello spazio di
36     fase
37 Per ogni IC in ICs:
38     Risolvi f(t, y) su tspan con ode45
39     Traccia la traiettoria (u(t), z(t)) sul ritratto di fase
40
41 # 6.5. Etichetta il grafico
42 Assegna etichette agli assi: u (tumore), z (cellule immunitarie)
43 Assegna titolo: Ritratto di fase per S_z = valore corrente
44 Attiva griglia

```

Listing B.3. Pseudocodice di "Ritratti_fase_noinf.m"

Onde viaggianti

Evoluzione onde viaggianti

```

1 INIZIO
2
3 # --- PARAMETRI DEL MODELLO ---
4 imposta Du, Dz, p, K, zeta, qz, Sz
5
6 # --- DOMINIO SPAZIALE E TEMPORALE ---
7 definisci L, N
8 calcola dx = 2*L/N
9 definisci vettore spaziale x da -L a L
10 imposta passo temporale dt e tempo finale T
11 calcola numero di passi Nt = T/dt
12
13 # --- CONDIZIONI INIZIALI ---
14 inizializza u(x) = 0 per tutto il dominio
15 inizializza z(x) = Sz/qz (stato immunitario uniforme)
16 assegna u(x<0) = 1 (tumore iniziale nella parte sinistra)
17
18 # --- MATRICE DI DIFFUSIONE (LAPLACIANO DISCRETO) ---
19 crea matrice tridiagonale Lapl con coefficienti [1, -2, 1] / dx^2
20 imposta condizioni di Neumann:
21     prima e ultima riga della matrice = 0
22
23 # --- IMPOSTAZIONE DEI TEMPI DA SALVARE ---
24 definisci tempi_salvati = [200, 400, 600]
25 prepara matrici u_salvati e z_salvati per memorizzare i profili
26
27 # --- CICLO TEMPORALE PRINCIPALE ---
28 PER n = 1 -> Nt FAI:
29
30     # Aggiorna le equazioni di reazione-diffusione
31     u = u + dt * (Du * Lapl*u + p*u*(1 - u/K) - (zeta/K)*u*z)
32     z = z + dt * (Dz * Lapl*z - qz*z + Sz)
33
34     # Se l'istante di tempo corrente risulta tra quelli da salvare
35     calcola tempo_attuale = round(n*dt)
36     SE tempo_attuale appartiene a tempi_salvati ALLORA
37         salva profilo corrente u(x) e z(x)

```

```

38     FINE SE
39
40     # (Opzionale) visualizza evoluzione ogni 100 passi
41     SE n multiplo di 100 ALLORA
42         mostra grafico temporaneo di u e z
43     FINE SE
44
45     FINE CICLO
46
47     # --- GRAFICO FINALE ---
48     crea una nuova figura
49     PER ciascun tempo in tempi_salvati FAI:
50         disegna curva u(x, tempo) con colore diverso
51     FINE PER
52     aggiungi legenda con i tempi (t = 200, 400, 600)
53     aggiungi titolo, etichette e griglia
54
55     # --- SALVATAGGIO DELL'IMMAGINE ---
56     salva la figura come "famiglia_curve_tumore.png"
57
58 FINE

```

Listing B.4. Pseudocodice di "onde_viaggianti_noinf.m"

Modello computazionale ibrido

```

1  INIZIALIZZA parametri:
2      theta_1 = 2 * Du * tau / delta^2
3      theta_T = 2 * DT * tau / delta^2
4      nu = 2 * chiT * tau * cstar / delta^2
5      Dc_ag = Dc * tau / delta^2
6      T = T_pde / tau
7
8      griglia = L / delta
9      griglia_uninf = cell_uninf / delta
10     n_uninf = h_uninf * delta
11
12 INIZIALIZZA matrici:
13     U, Tcell, c: matrici zero di dimensioni (2*griglia + 1, T_pde + 1)
14     vessel: vettore di 1 lungo quanto il numero di celle spaziali
15
16 INIZIALIZZA stato iniziale:
17     U(:,1) <- profilo iniziale delle cellule non infette con densita' n_uninf al centro
18
19 COPIA stato iniziale in variabili temporanee:
20     U_temp <- U(:,1)
21     Tc_temp <- Tcell(:,1)
22     c_temp <- c(:,1)
23
24 PER ogni passo temporale i da 2 a T + 1:
25     Calcola pressione P basata su U_temp
26
27     AGGIORNA diffusione cellulare:
28         U_temp <- diffusione smorzata di U_temp con coefficiente theta_1
29         Tc_temp <- diffusione + chemotassi di Tc_temp guidata da c_temp, theta_T, nu, cstar
30
31     APPLICA dinamica nascita/morte per pressione:
32         U_temp <- aggiorna con nascita e morte (parametri K, p)
33         Tc_temp <- aggiorna con morte indotta dalla pressione (parametri K, qT)
34
35     AGGIUNGI cellule T dal flusso esterno:
36         Tc_temp <- inflow proporzionale alla somma di U_temp
37
38     APPLICA uccisione di U da parte delle T:
39         U_temp <- aggiornamento per effetto killer delle cellule T
40
41     AGGIORNA dinamica della sostanza chimica c:

```

```

42      c_temp <- aggiorna concentrazione c tramite diffusione, produzione da U,
43          degradazione, ecc.
44
45 CONTROLLO stabilita' numerica:
46     Se U_temp o Tc_temp contengono NaN, stampa indice i
47
48 SALVA risultati ogni ora intera:
49     Se tempo corrente t e' intero:
50         Salva U_temp, Tc_temp, c_temp nelle rispettive matrici alla colonna t+1
51         Mostra grafico aggiornato di U_temp e Tc_temp
51 FINE ciclo temporale

```

Listing B.5. Pseudocodice di "c_agents_immune_oned.m"

```

1. PULISCI workspace e carica parametri:
2   Cancella tutte le variabili
3   Carica i parametri da "c_parameters_immune_oned"
4
5. INIZIALIZZA parametri simulazione:
6   L <- 10 (mezzo dominio spaziale)
7   T_pde <- 1000 (durata simulazione)
8   maxit <- 1 (numero massimo di iterazioni)
9   delta, tau <- passi spaziali/temporali per modello a PDE
10  dx, dt <- passi per modello ad agenti
11  cell_uninf <- Ru (raggio iniziale della zona con cellule non infette)
12  h_uninf <- 0.9 * K (densita' iniziale cellule non infette)
13  space <- dominio [-L, L]
14
15. MODIFICA parametri specifici:
16   Riduci sensibilita' chemotattica chiT
17   Riduci efficacia di uccisione zU
18   Imposta soglia S_z <- 0.05
19
20. ESEGUI simulazione a PDE:
21   Avvia timer
22   Esegui script "c_pde_immune_oned"
23   Registra tempo di esecuzione
24
25. ESEGUI simulazione ad agenti:
26   Imposta seme randomico per riproducibilita'
27   Avvia timer
28   Esegui script "c_agents_immune_oned"
29   Registra tempo di esecuzione
30
31. SALVA risultati per grafici/video:
32   U_plot <- U (cellule non infette nel tempo/spazio)
33   Tcell_plot <- Tcell (cellule T)
34   c_plot <- c (sostanza chimica)
35
36. CREAZIONE VIDEO:
37   Crea nuova figura
38   Inizializza oggetto video con frame rate 4
39   Esegui script "c_video_oned_immune" per generare animazione
40
41. GRAFICO risultati aggregati:
42   Crea nuova figura
43   Calcola somme nel tempo:
44     U_sum <- somma delle cellule U
45     T_sum <- somma delle cellule T
46     u1_sum, u3_sum <- somma di due popolazioni agenti (es. fasi diverse)
47
48   Plotta U_sum (curva spessa)
49   Plotta T_sum (curva spessa)
50   Plotta u1_sum e u3_sum come linee tratteggiate nere
51   Imposta assi e legenda
52
52 FINE

```

Listing B.6. Pseudocodice di "c_main_immune_oned.m"

```

1. CALCOLA tasso di crescita delle cellule:
   p <- log(2) / 37 // tempo di duplicazione di 37 unita' di tempo
2.
3. DEFINISCI parametri legati all'infezione:
   alpha <- 3500 // (inutilizzato se non c'e' infezione)
4.
5. CALCOLA coefficiente di diffusione delle cellule non infette:
   Du <- [ (6.2 - 2.6) / 2 / 40 / 24 ]^2 / p
   Di <- Du // (rimosso dal modello, ma impostato uguale)
6.
7. IMPOSTA capacita' portante del tessuto:
   K <- 1e4
8.
9. DEFINISCI dimensione iniziale della zona non infetta:
   Ru <- 2.6 // raggio in mm
10.
11. IMPOSTA parametri della sostanza chimica:
   Dc <- 0.8 / 24 // coefficiente di diffusione
   qc <- 2 / 24 // degradazione della sostanza
   cstar <- radice cubica di 5 // soglia o scala chimica
   alphac <- 2.5 / K // produzione della sostanza chimica da parte delle cellule
   gammac <- alphac / 50 // tasso di decadimento indotto
12.
13. IMPOSTA parametri delle cellule T (sistema immunitario):
   qT <- 0.18 / 24 // morte naturale delle cellule T
   alphaz <- qT / 50 // coefficiente di flusso in ingresso delle cellule T
14.
15. DEFINISCI parametri di risposta immunitaria:
   zU <- 10 / K / 10 // efficacia di uccisione cellule non infette da parte delle T
   DT <- 0.0023 // diffusione delle cellule T
   chiT <- 1.65 // sensibilita' chemotattica delle cellule T

```

Listing B.7. Pseudocodice di "c_parameters_immune_oned.m"

```

1. CALCOLA parametri di griglia temporale e spaziale:
   T <- T_pde / dt // numero di passi temporali
   x <- vettore da -L a L con passo dx
   Nx <- numero di intervalli spaziali (2*L / dx)
   D <- Du / K // coefficiente normalizzato di diffusione
2.
3. DETERMINA dimensione iniziale popolazione non infette:
   Nx_u <- 2 * Ru / dx
4.
5. INIZIALIZZA popolazioni:
   u1 <- matrice zeri [Nx+1, T_pde+1] // cellule non infette
   u3 <- matrice zeri [Nx+1, T_pde+1] // cellule T
   u4 <- matrice zeri [Nx+1, T_pde+1] // sostanza chimica
6.
7. u <- profilo iniziale: centro con valore h_uninf, altrove zero
8. z <- zeri (inizialmente nessuna cellula T)
9. c <- zeri (inizialmente nessuna sostanza chimica)
10.
11. Salva u, z, c al tempo iniziale in u1, u3, u4
12.
13. CICLO PRINCIPALE nel tempo (per ogni passo k da 1 a T):
   rho <- copia di u (densita' totale attuale)
14.
15. ---- DIFFUSIONE cellule non infette ----
16. u <- u + Du * laplaciano_discreto(u) * dt / dx^2
17. Applica condizioni Neumann (no flusso): u(1) = u(2), u(Nx+1) = u(Nx)
18.
19. ---- DIFFUSIONE sostanza chimica ----
20. c <- c + Dc * laplaciano_discreto(c) * dt / dx^2
21. Applica condizioni Neumann anche a c
22.
23. ---- CHEMOTASSI cellule T ----
24. Calcola gradiente discreto w = chiT * (c_destra - c) / dx
25. Calcola flusso Fz combinando chemotassi e diffusione

```

```

35 z <- z + (dt / dx) * (entrata - uscita del flusso)
36
37 ---- REAZIONI LOCALI ----
38 u <- u + dt * (proliferazione logistica - uccisione da parte di z)
39 z <- z + dt * (-morte naturale + influsso proporzionale a somma(u))
40
41 ---- PRODUZIONE chimica da parte di u ----
42 c <- c + dt * (produzione da u e degradazione)
43
44 ---- SALVATAGGIO OGNI 5 ORE ----
45 Se k corrisponde a un'ora intera (modulo 1/dt):
46     Salva u, z, c in u1, u3, u4 alla colonna corrispondente a k*dt + 1
47
48 Grafico:
49     - Plot u e c (moltiplicata per 200) nel primo subplot
50     - Plot z e c (moltiplicata per 10) nel secondo subplot
51     - Titolo con orario attuale
52     - Legende
53
54 5. GENERA vettore dei tempi t = 0:T_pde
55
56 6. TRASPONI le matrici di output:
57     u1, u3, u4 <- trasposte per avere tempo sulle righe (formato finale)
58
59 FINE

```

Listing B.8. Pseudocodice di "c_pde_immune_oned.m"

```

1. APRI il file video per scrittura:
2   open(video_writer)

3
4. CALCOLA parametri di simulazione grafica:
5   theta_1 <- 2 * Du * tau / delta      // coefficiente di diffusione normalizzato
6   minAx <- 0                          // valore minimo asse y
7   maxAx <- K                          // valore massimo asse y
8   griglia <- L / delta                // numero di celle spaziali
9
10  vu <- sqrt(Du * p / 2)            // velocità teorica di propagazione del fronte
11
12 3. CICLO SUI TEMPI: da 1 a T_pde+1 con passo 10 (ogni 10 ore)
13  per ogni i in 1, 11, 21, ..., T_pde+1:
14
15    - Pulisci figura corrente (clf)
16
17    - TRACCIA curva da modello ad agenti:
18      ascisse: (0 : griglia) * delta
19      ordinate: U_plot(:, i) / delta
20      stile: linea continua
21
22    - SOVRAPPONI curva da modello PDE:
23      x: vettore delle posizioni
24      u1(i, :) densità da modello PDE
25      stile: linea tratteggiata '---'
26
27    - AGGIUNGI linee verticali che mostrano la posizione teorica dei fronti:
28      x = L/2 + Ru + (i - 1) * vu // fronte destro
29      x = L/2 - Ru - (i - 1) * vu // fronte sinistro
30      stile: linea tratteggiata '---'
31
32    - Imposta limiti asse x e y:
33      x: [0, griglia * delta]
34      y: [minAx, maxAx]
35
36    - Titolo con tempo simulato: "Cellule non infette --- t = i - 1 h"
37    - Legenda: 'Agenti', 'PDE', 'Fronte_dx', 'Fronte_sx'
38
39    - CATTURA il frame della figura:
40      frame <- getframe(figure_handle)
41

```

```

42     - SCRIVI frame nel video:
43         writeVideo(video_writer, frame)
44
45 4. CHIUDI il file video:
46     close(video_writer)

```

Listing B.9. Pseudocodice di "c_video.m"

```

1. APRI il file video per scrittura:
open(video_writer)

2. DEFINISCI limiti dell'asse y:
minAx <- 0
maxAx <- K

3. CICLO TEMPORALE: ogni 10 ore
per i in 1, 11, 21, ..., T_pde + 1:

    - Pulisci la figura corrente (clf)
    - Imposta il titolo globale del grafico:
        sgttitle <- "t = (i - 1) h"

    -----
    SUBPLOT 1: Cellule Non Infette + Chimica
    -----
    - Crea il primo subplot (1, 2, 1)
    - Plotta la densità U da modello agenti:
        x: -L : delta : L
        y: U_plot(:, i) / delta
    - Sovrapponi la soluzione PDE u1:
        x: vettore 'x'
        y: u1(i, :)
        stile: linea nera tratteggiata
    - Plotta concentrazione chimica (agenti), scalata:
        x: -L : delta : L
        y: c_plot(:, i) / 10
        stile: verde tratteggiato

    - Aggiungi legenda: 'U_(Agenti)', 'u1_(PDE)', 'c/10'
    - Titolo: "Cellule non infette"
    - Imposta limiti assi: x in [0, L], y in [minAx, maxAx]

    -----
    SUBPLOT 2: Cellule T e Sostanza Chimica
    -----
    - Crea il secondo subplot (1, 2, 2)
    - Plotta densità cellule T (agenti):
        x: -L : delta : L
        y: Tcell_plot(:, i) / delta
    - Sovrapponi chimica (agenti):
        y: c_plot(:, i)
    - Sovrapponi densità cellule T dal PDE:
        x: vettore 'x'
        y: u3(i, :)
        stile: linea nera tratteggiata
    - Sovrapponi chimica dal PDE:
        x: vettore 'x'
        y: u4(i, :)
        stile: linea nera tratteggiata '--'

    - Aggiungi legenda:
        'Tcell_(Agenti)', 'c_(Agenti)', 'u3_(PDE)', 'u4_(PDE)'
    - Titolo: "Cellule T e sostanza chimica"
    - Imposta limiti assi: x in [0, L], y in [minAx, maxAx]

    -----
    SALVA IL FRAME NEL VIDEO
    -----
    - Cattura il frame attuale della figura:

```

```

62     frame <- getframe(h)
63     - Scrivi il frame nel video:
64     writeVideo(video_writer, frame)
65
66 4. CHIUDI il file video:
67  close(video_writer)
```

Listing B.10. Pseudocodice di "c_video_oned_immune.m"

```

1 FUNZIONE dinamicac_unod(c, D, _, alphac, U, gammac, cstar, qc):
2
3     # Ingresso:
4     #   c           <- vettore della concentrazione chimica
5     #   D           <- coefficiente di diffusione
6     #   _           <- parametro ignorato (placeholder per 'compatibilità')
7     #   alphac      <- coefficiente di produzione chimica da cellule I (ignorato qui)
8     #   U           <- densità delle cellule non infette
9     #   gammac      <- coefficiente di produzione chimica da U
10    #   cstar       <- valore massimo della concentrazione chimica
11    #   qc          <- tasso di decadimento della sostanza chimica
12
13    # Passo 1: Calcola concentrazioni vicine (diffusione implicita)
14    c_right <- c spostato di 1 posizione a sinistra, con 0 in fondo
15    c_left  <- c spostato di 1 posizione a destra, con 0 in cima
16
17    # Passo 2: Aggiorna la concentrazione chimica
18    # - Diffusione: D * (vicini - 2*corrente)
19    # - Produzione da cellule U: gammac * U * (cstar - c)
20    # - Decadimento: - qc * c
21    c <- c + D * (c_left + c_right - 2 * c)
22        + gammac * U .* (cstar - c)
23        - qc * c
24
25    # Passo 3: Condizioni al bordo (Neumann: flusso nullo)
26    c[1]      <- c[2]
27    c[end]    <- c[end - 1]
28
29    RESTITUISCI c
```

Listing B.11. Pseudocodice di "dinamicac_unod.m"

```

1 FUNZIONE inflow(v, p_inflow, vessel):
2
3     # Ingresso:
4     #   v           <- vettore colonna (densità o numero di cellule per punto)
5     #   p_inflow    <- probabilità di ingresso per ciascun punto vascolarizzato
6     #   vessel      <- vettore binario: 1 se c'è un vaso sanguigno, 0 altrimenti
7
8     # Step 1: Converti v e vessel in vettori colonna (se non lo sono già)
9     a <- copia colonna di v
10    b <- copia colonna di vessel
11
12    # Step 2: Per ogni punto dove c'è un vaso (b == 1)
13        #   - Genera un numero casuale in [0,1]
14        #   - Se il numero < p_inflow, incrementa a di 1 in quel punto
15    per ogni indice i dove b[i] == 1:
16        se random(0,1) < p_inflow:
17            a[i] <- a[i] + 1
18
19    # Step 3: Aggiorna il vettore di uscita
20    v <- a
21
22    RESTITUISCI v
```

Listing B.12. Pseudocodice di "inflow.m"

```

1 FUNZIONE nascitamorte_pressione(v, P, K, p, q):
```

```

2      # Ingresso:
3      #   v   <- matrice di valori interi positivi (numero di cellule per posizione)
4      #   P   <- matrice della stessa dimensione di v (pressione locale)
5      #   K   <- capacita' portante (limite superiore tollerato per la pressione)
6      #   p   <- probabilita' di nascita
7      #   q   <- probabilita' di morte indipendente (es. apoptosis, immunita')
8
9      # NB: le probabilita' effettive dipendono da P rispetto a K
10
11     --- PASSO 1: Nascita di nuove cellule ---
12     per ogni elemento (i,j):
13         se P(i,j) < K:
14             v(i,j) <- v(i,j) + binomiale(v(i,j), p * (1 - P(i,j)/K))
15
16     --- PASSO 2: Morte da sovrappopolazione (pressione > K) ---
17     per ogni elemento (i,j):
18         se P(i,j) >= K:
19             v(i,j) <- v(i,j) - binomiale(v(i,j), p * (P(i,j)/K - 1))
20
21     --- PASSO 3: Morte fisiologica o indotta (probabilita' q) ---
22     per ogni elemento (i,j):
23         v(i,j) <- binomiale(v(i,j), 1 - q)
24
25
26 RESTITUISCI v

```

Listing B.13. Pseudocodice di "nascitamorte_pressione.m"

```

1 FUNZIONE passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion(v, c, theta, chi, cmax):
2
3     # Ingresso:
4     #   v       <- vettore colonna di interi positivi (numero di cellule per posizione)
5     #   c       <- vettore colonna della stessa dimensione (concentrazione chimica)
6     #   theta   <- probabilita' di diffusione base (max mobility)
7     #   chi     <- coefficiente di chemotassi (attrazione verso gradienti chimici)
8     #   cmax    <- valore massimo di concentrazione usato per normalizzazione
9
10    n <- lunghezza di v
11
12    --- PASSO 1: Calcolo probabilita' di movimento (escludendo gli estremi) ---
13    per i da 2 a n-1:
14        prob_sinistra[i] <- theta/2 + chi * max(0, c[i-1] - c[i]) / (2 * cmax)
15        prob_destra[i]   <- theta/2 + chi * max(0, c[i+1] - c[i]) / (2 * cmax)
16        prob_fermo[i]   <- 1 - prob_sinistra[i] - prob_destra[i]
17
18    --- PASSO 2: Campionamento multinomiale ---
19    per ogni cella i da 2 a n-1:
20        estrai da multinomiale(v[i], [prob_sinistra[i], prob_fermo[i], prob_destra[i]])
21        aggiorna:
22            w[i-1] += numero che va a sinistra
23            w[i]   += numero che resta fermo
24            w[i+1] += numero che va a destra
25
26    --- PASSO 3: Estremita' sinistra (i = 1) ---
27    prob_destra = theta/2 + chi * max(0, c[2] - c[1]) / (2 * cmax)
28    num_move = binomiale(v[1], prob_destra)
29    w[1] += v[1] - num_move
30    w[2] += num_move
31
32    --- PASSO 4: Estremita' destra (i = n) ---
33    prob_sinistra = theta/2 + chi * max(0, c[n-1] - c[n]) / (2 * cmax)
34    num_move = binomiale(v[n], prob_sinistra)
35    w[n] += v[n] - num_move
36    w[n-1] += num_move
37
38 RESTITUISCI w

```

Listing B.14. Pseudocodice di "passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion.m"

```

1 FUNZIONE passeggiata_unod_smorzata(v, theta):
2
3     # Ingresso:
4     #   v           <- vettore colonna di interi positivi (numero di cellule per posizione)
5     #   theta        <- probabilita' totale di movimento (verso sinistra e destra)
6
7     n <- lunghezza di v
8     Inizializza w come vettore colonna di zeri, stessa dimensione di v
9
10    --- PASSO 1: Celle centrali (escludendo estremi) ---
11    per ogni i da 2 a n-1:
12        prob_sinistra <- theta / 2
13        prob_fermo    <- 1 - theta
14        prob_destra   <- theta / 2
15
16        Estrai da distribuzione multinomiale su [sinistra, fermo, destra]
17        con v[i] elementi e probabilita' sopra
18
19        Aggiungi i contributi ai vicini:
20            w[i-1] += numero che va a sinistra
21            w[i]   += numero che resta fermo
22            w[i+1] += numero che va a destra
23
24    --- PASSO 2: Estremita' sinistra (i = 1) ---
25    prob_destra = theta / 2
26    num_move = binomiale(v[1], prob_destra)
27    w[1] += v[1] - num_move      # quelli che restano
28    w[2] += num_move           # quelli che si spostano a destra
29
30    --- PASSO 3: Estremita' destra (i = n) ---
31    prob_sinistra = theta / 2
32    num_move = binomiale(v[n], prob_sinistra)
33    w[n] += v[n] - num_move      # quelli che restano
34    w[n-1] += num_move          # quelli che si spostano a sinistra
35
36    RESTITUISCI w

```

Listing B.15. Pseudocodice di "passeggiata_unod_smorzata.m"

```

1 FUNZIONE T_kill(v, T_cell, z):
2
3     # Ingresso:
4     #   v           <- vettore con il numero di cellule bersaglio (es. non infette)
5     #   T_cell      <- numero (o vettore) di cellule T presenti
6     #   z           <- parametro di efficacia delle cellule T
7
8     prob_max <- 1
9
10    # Calcola la probabilita' di sopravvivenza: 1 - min(1, z * T_cell)
11    p_sopravvivenza <- 1 - min(prob_max, z * T_cell)
12
13    # Per ogni elemento di v, esegui una prova binomiale:
14    #   il numero di cellule che sopravvivono e' estratto da Bin(v_i, p_sopravvivenza_i)
15    v <- BINOMIALE(v, p_sopravvivenza)
16
17    RESTITUISCI v

```

Listing B.16. Pseudocodice di "T_kill.m"

B.2 Caso di assenza di virus oncolitici con ostacolo all’infiltrazione immunitaria

Modello computazionale ibrido

```

1 INIZIALIZZA parametri:
2   theta_1 = 2 * Du * tau / delta^2
3   theta_T = 2 * DT * tau / delta^2
4   nu = 2 * chiT * tau * cstar / delta^2
5   Dc_ag = Dc * tau / delta^2
6
7   T = T_pde / tau
8   griglia = L / delta
9   griglia_uninf = cell_uninf / delta
10  n_uninf = h_uninf * delta
11
12 INIZIALIZZA array:
13  U = matrice zeri di dimensioni [2 * griglia + 1, T_pde + 1]
14  Tcell = come sopra
15  c = come sopra
16  vessel = vettore di 1 di lunghezza [2 * griglia + 1]
17
18 CREA maschera inflow:
19  mask = vettore di zeri lungo come vessel
20  imposta primi 40 per cento valori della maschera a 1
21
22 IMPOSTA condizione iniziale U:
23  U(:, 1) = zeri + n_uninf * 1 nella zona centrale
24
25 INIZIALIZZA:
26  U_temp = U(:, 1)
27  Tc_temp = Tcell(:, 1)
28  c_temp = c(:, 1)
29
30 PER ogni tempo i da 2 a T + 1 FAI:
31  P = U_temp // pressione = densita' cellulare non infetta
32
33 // Diffusione e chemotassi
34  U_temp = diffusione_smorzata(U_temp, theta_1)
35  Tc_temp = diffusione_chemotassi_con_ostacoli(Tc_temp, c_temp, U_temp, theta_T, nu, cstar
36 , w_max)
37
38 // Nascita e morte in base alla pressione
39  U_temp = nascita_morte(U_temp, P, K * delta, p * tau, 0)
40  Tc_temp = nascita_morte(Tc_temp, P, K * delta, 0, qT * tau)
41
42 // Ingresso cellule T nella zona mascherata
43  inflow = alphaz * somma(U_temp) * delta * tau
44  Tc_temp = inflow_mascherato(Tc_temp, inflow, vessel, mask)
45
46 // Uccisione cellule U da parte di Tc
47  kill_rate = min(1, zU * tau / delta)
48  U_temp = uccisione_immune(U_temp, Tc_temp, kill_rate)
49
50 // Dinamica della sostanza chimica
51  c_temp = dinamica_chimica(c_temp, Dc_ag, zeri, alphac * tau / delta,
52                             U_temp, gammac * tau / delta, cstar, qc * tau)
53
54 // Controllo errori numerici
55 SE ci sono NaN in U_temp O Tc_temp:
56   stampa(i)
57
58 // Salvataggio ogni ora
59  t = (i - 1) * tau
60  SE t risulta intero:
61    salva U_temp, Tc_temp, c_temp alle colonne corrispondenti
62    visualizza grafico di U_temp e Tc_temp
63 FINE CICLO

```

Listing B.17. Pseudocodice di "c_agents_immune_oned.m"

```

1 CANCELLA tutte le variabili
2

```

```

3 CARICA parametri dal file: c_parameters_immune_oned
4
5 IMPOSTA PARAMETRI DEL MODELLO:
6 L = 10
7 T_pde = 1000
8 maxit = 1
9 delta = 0.05
10 tau = 0.01
11 dx = 0.05
12 dt = 1e-3
13 cell_uninf = Ru
14 h_uninf = 0.9 * K
15 spazio = [-L, L]
16
17 MODIFICA PARAMETRI DI SENSIBILITÀ:
18 chiT = chiT / 10
19 zU = zU / 2
20 S_z = 0.05
21
22 AGGIUNGI PARAMETRO OSTACOLO:
23 w_max = 0.4 * K
24
25 CRONOMETRA ed ESEGUI MODELLO PDE:
26 inizia timer
27 chiama funzione: c_pde_immune_oned
28 salva tempo in: time_pde
29
30 CRONOMETRA ed ESEGUI MODELLO AGENZIALE:
31 imposta seme casuale: seed = 1
32 inizializza generatore casuale
33 chiama funzione: c_agents_immune_oned
34 salva tempo in: time_agents
35
36 SALVA RISULTATI PER VIDEO:
37 U_plot = U
38 Tcell_plot = Tcell
39 c_plot = c
40
41 CREA FIGURA E VIDEO:
42 apri figura
43 inizializza oggetto video con nome "video" e framerate 4
44 chiama funzione: c_video_onedImmune (per creare video)
45
46 TRACCIA GRAFICI DEI RISULTATI:
47 calcola U_sum = somma su ogni colonna di U
48 calcola T_sum = somma su ogni colonna di Tcell
49 calcola u1_sum = somma sulle righe di u1 * dx
50 calcola u3_sum = somma sulle righe di u3 * dx
51
52 CREA GRAFICO:
53     plotta U_sum vs tempo con linea spessa
54     plotta T_sum vs tempo con linea spessa
55     plotta u1_sum vs tempo con linea tratteggiata nera
56     plotta u3_sum vs tempo con linea tratteggiata nera
57     imposta assi da 0 a T_pde sull'asse x, e da 0 a massimo di u1_sum sull'asse y
58     aggiungi legenda: 'Uninfected', 'Immune'

```

Listing B.18. Pseudocodice di "c_main_immune_oned.m"

```

1 CALCOLA tasso di proliferazione cellulare:
2 p = log(2) / 37
3
4 IMPOSTA parametro alfa per infezione (attualmente non usato):
5 alpha = 3500
6
7 CALCOLA coefficiente di diffusione delle cellule non infette:
8 Du = ((6.2 - 2.6) / 2 / 40 / 24)^2 / p
9

```

```

10 IMPOSTA coefficiente di diffusione delle cellule infette uguale a quello delle non infette (
11   non piu' usato):
12   Di = Du // rimosso successivamente dal modello
13
14 IMPOSTA capacita' portante del sistema:
15   K = 10000
16
17 IMPOSTA raggio iniziale delle cellule non infette:
18   Ru = 2.6
19
20 IMPOSTA parametri della sostanza chimica:
21   Dc = 0.8 / 24 // coefficiente di diffusione della sostanza chimica
22   qc = 2 / 24 // decadimento chimico
23   cstar = radice cubica di 5 // soglia caratteristica della concentrazione chimica
24   alphac = 2.5 / K // produzione chimica per cellula
25   gammac = alphac / 50 // saturazione chimica
26
27 IMPOSTA parametri per le cellule T (sistema immunitario):
28   qT = 0.18 / 24 // morte cellule T
29   alphaz = qT / 50 // inflow di cellule T in base alla densita' di cellule U
30
31 IMPOSTA sensibilita' alla chemotassi e potere citotossico:
32   zU = (10 / K) / 10 // capacita' di uccisione delle cellule U da parte delle T
33   DT = 0.0023 // diffusione cellule T
34   chiT = 1.65 // sensibilita' alla chemotassi
35
36 IMPOSTA soglia per l'infiltrazione delle cellule T:
37   w_max = 0.4 * K // barriera alla penetrazione delle cellule T nei tessuti
38   densi

```

Listing B.19. Pseudocodice di "c_parameters_immune_oned.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
  immunitaria (e' lo stesso di B.8)

```

Listing B.20. Pseudocodice di "c_pde_immune_oned.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
  immunitaria (e' lo stesso di B.9)

```

Listing B.21. Pseudocodice di "c_video.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
  immunitaria (e' lo stesso di B.10)

```

Listing B.22. Pseudocodice di "c_video_oned_immune.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
  immunitaria (e' lo stesso di B.11)

```

Listing B.23. Pseudocodice di "dinamicac_unod.m"

```

1 % Va al posto di inflow.m che era usato nel caso di assenza di virus oncolitici senza
  ostacolo all'infiltrazione immunitaria
2 FUNZIONE inflow_masked(v, p_inflow, vessel, mask)
3
4   // v      : vettore di stato da aggiornare (es. cellule T)
5   // p_inflow: probabilita' di inflow per ciascun punto
6   // vessel : vettore che indica la presenza di vasi (1 = vaso, 0 = no)
7   // mask    : maschera spaziale (1 = inflow permesso, 0 = vietato)
8
9   COPIA il vettore v in una nuova variabile a
10  CALCOLA b = vessel .* mask // solo dove sia il vaso che la maschera permettono inflow
11
12 PER ogni posizione i dove b(i) == 1 FAI:
13   genera un numero casuale r in [0,1]

```

```

14     SE r < p_inflow:
15         a(i) = a(i) + 1           // aggiungi una cellula T
16
17     COPIA a nel vettore di output v
18
19     RITORNA v aggiornato
20
21 FINE FUNZIONE

```

Listing B.24. Pseudocodice di "inflow_masked.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
2 % immunitaria (e' lo stesso di B.13)

```

Listing B.25. Pseudocodice di "nascitamorte_pressione.m"

```

1 % Va al posto di passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion.m che era usato nel caso di assenza di
2 % virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione immunitaria
3 FUNZIONE passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(v, c, U, theta, chi, cmax, w_max)
4
5 n = lunghezza di v
6 w = vettore zero lungo n (risultato finale)
7
8 // Calcola la mobilita' locale delle cellule T (dove U e' basso)
9 densita = U
10 mobilita = max(0, 1 - densita / w_max)
11
12 // Sezione interna (celle centrali)
13 theta_eff = theta * mobilita[2 ... n-1]          // diffusione modificata
14 chi_eff   = chi * mobilita[2 ... n-1]            // chemotassi modificata
15
16 // Probabilita' di movimento verso sinistra (prob_s)
17 prob_s = theta_eff / 2
18     + chi_eff * max(0, c[i-1] - c[i]) / (2 * cmax)
19
20 // Probabilita' di movimento verso destra (prob_d)
21 prob_d = theta_eff / 2
22     + chi_eff * max(0, c[i+1] - c[i]) / (2 * cmax)
23
24 // Probabilita' di rimanere nella stessa posizione
25 prob_c = 1 - prob_s - prob_d
26
27 // Esegui campionamento multinomiale per ogni cella interna
28 PER ogni i da 2 a n-1:
29     [s, c, d] = estrai multinomiali da v[i] secondo [prob_s[i], prob_c[i], prob_d[i]]
30     w[i-1] += s      // movimento a sinistra
31     w[i]   += c      // resta
32     w[i+1] += d      // movimento a destra
33
34 // Bordo sinistro (i = 1)
35 theta_edge = theta * mobilita[1]
36 chi_edge   = chi * mobilita[1]
37 p_dx = theta_edge / 2 + chi_edge * max(0, c[2] - c[1]) / (2 * cmax)
38 p_cx = 1 - p_dx
39
40 [c, d] = estrai multinomiali da v[1] secondo [p_cx, p_dx]
41 w[1] = c
42 w[2] += d
43
44 // Bordo destro (i = n)
45 theta_edge = theta * mobilita[n]
46 chi_edge   = chi * mobilita[n]
47 p_sx = theta_edge / 2 + chi_edge * max(0, c[n-1] - c[n]) / (2 * cmax)
48 p_dx = 1 - p_sx
49
50 [s, d] = estrai multinomiali da v[n] secondo [p_sx, p_dx]
51 w[n-1] += s
52 w[n]   = d

```

```

52     RITORNA w (nuova distribuzione delle cellule T)
53
54
55 FINE FUNZIONE

```

Listing B.26. Pseudocodice di "passegiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
    immunitaria (e' lo stesso di B.15)

```

Listing B.27. Pseudocodice di "passegiata_unod_smorzata.m"

```

1 % Invariato rispetto al caso di assenza di virus oncolitici senza ostacolo all'infiltrazione
    immunitaria (e' lo stesso di B.16)

```

Listing B.28. Pseudocodice di "T_kill.m"

B.3 Caso di presenza di virus oncolitici

Analisi di stabilità/instabilità

(a) Diagramma di biforcazione

```

1 PSEUDOCODICE - Diagramma di biforcazione (sistema ODE, viroterapia)
2 -----
3 INIZIALIZZAZIONE
4 -----
5 - Cancella variabili, chiudi figure, resetta ambiente.
6 - Definisci parametri di base biologici (p, q, q_z, S_z, K, zeta, alpha, beta).
7 - Definisci tolleranze numeriche (zero, esistenza, hopf).
8 - Definisci intervalli di scansione per i parametri di controllo (alpha, zeta, beta).
9 - Elenca i parametri da scansionare: falpha, zeta, beta.
10
11 -----
12 LOOP PRINCIPALE sui parametri di controllo
13 -----
14 Per ciascun parametro ctrlName in {alpha, zeta, beta}:
15
16 1. Assegna intervallo dei valori da scansionare (ctrlVals).
17 2. Prealloca strutture dati per:
18     - Equilibrio E1 (assenza tumore)
19     - Equilibrio E2 (tumore non infetto)
20     - Equilibrio E3 (coesistenza con infezione)
21     - Stabilita', esistenza biologica, classificazioni
22     - Invarianti di Routh-Hurwitz
23     - Marker delle soglie (Hopf, transcritiche, invasione virale, frontiere i*=0)
24
25 -----
26 LOOP DI SCANSIONE sul parametro ctrlVals
27 -----
28 Per ciascun valore k del parametro:
29
30 1. Aggiorna parametri con il valore corrente.
31
32 --- EQUILIBRIO E1 (assenza tumore) ---
33 - Calcola (u*, i*, z*) = (0, 0, S_z/q_z).
34 - Calcola autovalori analitici.
35 - Classifica stabilita' (nodo, fuoco, sella).
36
37 --- EQUILIBRIO E2 (solo tumore non infetto) ---
38 - Calcola (u*, i*, z*) con formula analitica.
39 - Verifica esistenza biologica (u* > 0).
40 - Se esiste:
41     - Calcola autovalori.
42     - Classifica stabilita'.
43

```

```

44      - Controlla soglia di invasione virale (lambda_i = 0).
45      - Altrimenti: etichetta come "non esistente".
46
47      --- EQUILIBRIO E3 (coesistenza infezione attiva) ---
48      - Calcola (u*, i*, z*) risolvendo le equazioni.
49      - Se esiste:
50          - Calcola Jacobiana e autovalori.
51          - Classifica stabilita'.
52          - Calcola invarianti T, M23, D e gap di Routh-Hurwitz.
53          - Rileva:
54              - frontiera i*=0 (passaggio E2 <-> E3),
55              - biforcazione di Hopf (cambio segno RHgap).
56      - Altrimenti: etichetta come "non esistente".
57
58      --- EQUILIBRIO E1 <-> E2 (transcritica, piano i=0) ---
59      - Controlla condizione lambda = 0.
60      - Se cambia segno -> segna biforcazione transcritica.
61
62      -----
63      DOPO LA SCANSIONE
64      -----
65      - Genera grafici del diagramma di biforcazione con 3 pannelli:
66          1. andamento di u* (tumore sano),
67          2. andamento di i* (tumore infetto),
68          3. andamento di z* (cellule immunitarie).
69      - Traccia rami di equilibrio (E1, E2, E3).
70      - Inserisci marker per punti speciali:
71          - HB (Hopf),
72          - TC (transcritica),
73          - VI (invasione virale),
74          - i*=0 (frontiera E3).
75      - Aggiungi titoli e legende.
76
77      -----
78      FINE
79      -----
80      - Ripeti per ogni parametro di controllo (alpha, zeta, beta).
81      - Risultato: 3 figure di diagrammi di biforcazione.
82
83      PSEUDOCODICE - Funzione classify_by_eigs(ev, tol)
84
85      -----
86      DESCRIZIONE
87      -----
88      - Classifica la natura locale di un equilibrio in base agli autovalori.
89      - Restituisce:
90          ok : vero se il sistema e' asintoticamente stabile
91          type : stringa descrittiva (nodo, fuoco, sella, critico, ecc.)
92
93      -----
94      INPUT
95      -----
96      - ev : insieme degli autovalori (vettore o matrice diagonale)
97      - tol : struttura con tolleranze numeriche
98
99      -----
100     ALGORITMO
101
102    1. Se ev non e' un vettore -> estrai la diagonale.
103    2. Separa parte reale (re) e parte immaginaria (imv).
104    3. Conta:
105        - pos = numero di autovalori con parte reale positiva
106        - neg = numero di autovalori con parte reale negativa
107        - zer = numero di autovalori con parte reale ~ zero
108
109    4. Verifica stabilita' asintotica:
110        - ok = vero se TUTTE le parti reali < 0
111
112      -----

```

```

113 | CLASSIFICAZIONE
114 | -----
115 | Se ok == vero:
116 |   - Se almeno un autovalore e' complesso -> "fuoco stabile"
117 |   - Altrimenti -> "nodo stabile"
118 |   - Termina
119 |
120 | Altrimenti (sistema non stabile):
121 |   - Se esistono autovectori con parte reale = 0 -> "critico (non iperbolico)"
122 |   - Se pos == 1 e neg == 2:
123 |     - Se presenti complessi -> "sella (indice 1) con oscillazioni"
124 |     - Altrimenti -> "sella (indice 1)"
125 |   - Se pos == 2 e neg == 1:
126 |     -> "sella (indice 2)"
127 |   - Se pos == 3:
128 |     - Se presenti complessi -> "fuoco instabile"
129 |     - Altrimenti -> "nodo instabile"
130 |   - In tutti gli altri casi:
131 |     -> "indeterminato (verificare)"

133 | -----
134 | OUTPUT
135 | -----
136 | - ok : booleano (vero/falso stabilita')
137 | - type : descrizione del tipo di equilibrio
138 |
139 | PSEUDOCODICE - Funzione eq3_equilibrium(par, tol)
140 |
141 | -----
142 | DESCRIZIONE
143 | -----
144 | - Calcola l'equilibrio di coesistenza (E3) del sistema ODE.
145 | - Restituisce:
146 |   u3, i3, z3 : coordinate dell'equilibrio
147 |   ok          : vero se l'equilibrio e' biologicamente valido
148 |   msg         : eventuale messaggio diagnostico
149 |
150 | -----
151 | INPUT
152 | -----
153 | - par : struttura dei parametri (p, q, q_z, S_z, K, zeta, alpha, beta)
154 | - tol : struttura con tolleranze numeriche (zero, exists, ...)
155 |
156 | -----
157 | ALGORITMO
158 | -----
159 | 1. Inizializza msg = "".
160 |
161 | 2. Calcola denominatore:
162 |   denom = (beta + p) * (alpha*zeta + beta*q_z)
163 |
164 |   - Se denom <= tol.zero:
165 |     -> l'equilibrio non e' valido.
166 |     -> restituisci (ok=false, u3=NaN, i3=NaN, z3=NaN).
167 |     -> msg = "Denominatore nullo o non positivo in i* (E3)".
168 |     -> termina.
169 |
170 | 3. Calcola numeratore:
171 |   num = K*p*q_z*(beta - q) - zeta*S_z*(beta + p)
172 |
173 | 4. Calcola i*:
174 |   i3 = num / denom
175 |
176 | 5. Calcola z*:
177 |   z3 = (alpha*i3)/q_z + S_z/q_z
178 |
179 | 6. Controllo su beta:
180 |   - Se beta <= tol.zero:
181 |     -> equilibrio non valido (u* non definito).

```

```

182      -> restituisci (ok=false, u3=NaN, z3=NaN).
183      -> msg = "beta troppo piccolo o nullo".
184      -> termina.

185
186 7. Calcola u*:
187     u3 = (K*q)/beta + (zeta/beta)*z3

188
189 8. Verifica esistenza biologica:
190     - ok = vero se (i3 > tol.exists) e (u3 > tol.exists) e (z3 > tol.exists).
191     - Altrimenti:
192         ok = false
193         msg = "E3 non biologico (i*<=0 o u*<=0 o z*<=0)".

194
195 -----
196 OUTPUT
197 -----
198 - u3, i3, z3 : valori dell'equilibrio E3
199 - ok          : booleano (vero/falso)
200 - msg         : messaggio di diagnostica

201
202
203 PSEUDOCODICE - Funzione jacobian_at(u, i, z, par)

204
205 -----
206 DESCRIZIONE
207 -----
208 - Calcola la matrice Jacobiana del sistema dinamico nel punto (u, i, z).
209 - Restituisce:
210     J : matrice 3x3 delle derivate parziali

211
212 -----
213 INPUT
214 -----
215 - u, i, z : valori delle variabili nello stato di equilibrio
216 - par      : struttura dei parametri (p, q, q_z, K, zeta, alpha, beta)

217
218 -----
219 ALGORITMO
220 -----
221 1. Calcola elementi della Jacobiana:

222
223     Riga 1:
224     - J11 = p - (2*p*u)/K - (p*i)/K - (beta*i)/K - (zeta*z)/K
225     - J12 = -(p/K)*u - (beta/K)*u
226     - J13 = -(zeta/K)*u

227
228     Riga 2:
229     - J21 = (beta/K)*i
230     - J22 = (beta/K)*u - q - (zeta/K)*z
231     - J23 = -(zeta/K)*i

232
233     Riga 3:
234     - J31 = 0
235     - J32 = alpha
236     - J33 = -q_z

237
238 2. Costruisci matrice Jacobiana:
239     J = [[J11, J12, J13],
240           [J21, J22, J23],
241           [J31, J32, J33]]

242
243 -----
244 OUTPUT
245 -----
246 - J : matrice Jacobiana 3x3 valutata in (u, i, z)

247
248
249 PSEUDOCODICE - Funzione invariants_TMD(J)
250

```

```

251 -----
252 DESCRIZIONE
253 -----
254 - Calcola gli invarianti del polinomio caratteristico della Jacobiana J.
255 - Il polinomio caratteristico e':
256   chi(lambda) = lambda^3 - (tr J) lambda^2 + (somma minori principali 2x2) lambda - det J
257 - Restituisce:
258   T = traccia di J
259   M2 = somma dei minori principali 2x2
260   D = determinante di J
261 - Utilizzati nei criteri di Routh-Hurwitz (stabilita' locale).
262
263 -----
264 INPUT
265 -----
266 - J : matrice Jacobiana 3x3
267
268 -----
269 ALGORITMO
270 -----
271 1. Calcola la traccia:
272   T = trace(J)
273
274 2. Calcola M2 (somma minori principali 2x2):
275   M2 = 0.5 * [ (trace(J))^2 - trace(J^2) ]
276
277 3. Calcola determinante:
278   D = det(J)
279
280 -----
281 OUTPUT
282 -----
283 - T : traccia di J
284 - M2 : somma dei minori principali 2x2
285 - D : determinante di J
286
287
288 PSEUDOCODICE - Funzione plot_branch(x, y, stableMask, labelName, colStable, colUnst)
289
290 -----
291 DESCRIZIONE
292 -----
293 - Traccia un ramo di equilibrio distinguendo tratti stabili e instabili.
294 - I valori Nan in y vengono ignorati.
295 - Segmenti stabili sono tracciati con linea continua.
296 - Segmenti instabili sono tracciati con linea tratteggiata.
297 - La legenda distingue tratti stabili/instabili evitando duplicati.
298
299 -----
300 INPUT
301 -----
302 - x : vettore delle ascisse
303 - y : vettore delle ordinate (puo' contenere Nan)
304 - stableMask : vettore logico che indica quali punti sono stabili
305 - labelName : nome dell'equilibrio da visualizzare in legenda
306 - colStable : colore per segmenti stabili
307 - colUnst : colore per segmenti instabili
308
309 -----
310 ALGORITMO
311 -----
312 1. Converti x, y e stableMask in vettori riga
313   x = vettore riga di x
314   y = vettore riga di y
315   stableMask = vettore logico riga di stableMask
316
317 2. Traccia segmenti stabili:
318   xs = x
319   ys = y

```

```

320 Imposta Nan in xs e ys dove stableMask e' falso
321 Traccia linea continua (colore colStable, spessore 2) con label "labelName (stabile)"
322
323 3. Traccia segmenti instabili:
324     xu = x
325     yu = y
326     Imposta Nan in xu e yu dove stableMask e' vero
327     Traccia linea tratteggiata (colore colUnst, spessore 1.5) con label "labelName (
328         instabile)"
329
329 4. Gestisci legenda per evitare doppioni:
330     Se tutti i valori di xs sono Nan, disabilita handle del segmento stabile
331     Se tutti i valori di xu sono Nan, disabilita handle del segmento instabile
332
333 -----
334 OUTPUT
335 -----
336 - Grafico con ramo di equilibrio tracciato, segmenti stabili e instabili distinti e legenda
337     corretta
338
339 PSEUDOCODICE - Funzione plot_markers(ctrlName, xvec, yvec, mkr, rgb, msz, labels)
340
341 -----
342 DESCRIZIONE
343 -----
344 - Traccia marcatori specifici (HB, TC, VI, i*=0) su un grafico.
345 - Ogni marcitore ha un'etichetta posizionata leggermente spostata.
346 - Ignora valori Nan o vettori vuoti.
347
348 -----
349 INPUT
350 -----
351 - ctrlName : nome del controllo o del grafico (non usato direttamente nel plotting)
352 - xvec : vettore delle ascisse dei marcatori
353 - yvec : vettore delle ordinate dei marcatori
354 - mkr : simbolo del marcitore (es. 'o', 's')
355 - rgb : colore del marcitore
356 - msz : dimensione del marcitore
357 - labels : cell array di stringhe, etichette dei marcatori
358
359 -----
360 ALGORITMO
361 -----
362 1. Controlla se xvec e' vuoto:
363     Se si', esci dalla funzione
364
365 2. Per ogni indice j da 1 a numero di elementi in xvec:
366     a. Se xvec[j] e yvec[j] non sono Nan:
367         i. Traccia il marcitore in (xvec[j], yvec[j]) con:
368             - simbolo mkr
369             - dimensione msz
370             - colore rgb
371             - bordo nero
372             - etichetta labels[j]
373
374         ii. Calcola piccolo spostamento per l'etichetta:
375             dx = 0.01 * (max(xvec) - min(xvec) + eps)
376             dy = 0.02 * (max(yvec) - min(yvec) + 1)
377
378         iii. Scrivi l'etichetta in posizione (xvec[j]+dx, yvec[j]+dy) con:
379             - colore rgb
380             - dimensione carattere 9
381             - corsivo
382
383 -----
384 OUTPUT
385 -----
386 - Grafico con marcatori e etichette posizionate correttamente

```

Listing B.29. Pseudocodice di "Diagramma_biforcazione_inf.m"

(b) *Simulazioni dinamiche*

```

1  INIZIALIZZA ambiente:
2      cancella variabili, chiudi figure, pulisci console
3
4  DEFINISCI parametri di base:
5      par.p      = 1.87e-2
6      par.q      = 8.34e-3
7      par.q_z    = 7.50e-3
8      par.S_z    = 5.00e-2
9      par.K      = 1.00e4
10     par.zeta   = 5.00e-1
11     par.alpha  = 5.00e-2
12     par.beta   = 3.00e-2
13
14  DEFINISCI tolleranze e soglie:
15      tol.zero  = 1e-12
16      tol.exists = 1e-12
17      tol.hopf   = 1e-7
18      MAXPOP    = 1e2 * par.K
19
20  VERIFICA coerenza dei parametri:
21      call check_param_consistency(par, tol)
22
23  -----
24  CALCOLA equilibri:
25      [E1, ok1, info1] = equilibrium_E1(par, tol)
26      [E2, ok2, info2] = equilibrium_E2(par, tol)
27      [E3, ok3, info3] = equilibrium_E3(par, tol)
28
29  CLASSIFICA stabilita' degli equilibri tramite Jacobiano:
30      se ok1:
31          J1 = jacobian_state(E1, par)
32          [stab1, txt1] = classify_by_eigs(eigenvalues(J1))
33          altrimenti:
34              stab1 = "non definito", txt1 = info1
35
36      se ok2:
37          J2 = jacobian_state(E2, par)
38          [stab2, txt2] = classify_by_eigs(eigenvalues(J2))
39          altrimenti:
40              stab2 = "non definito", txt2 = info2
41
42      se ok3:
43          J3 = jacobian_state(E3, par)
44          [stab3, txt3] = classify_by_eigs(eigenvalues(J3))
45          [T3, M23, D3] = invariants_TMD(J3)
46          a2 = -T3, a1 = M23, a0 = -D3
47          RHgap = a2*a1 - a0
48          altrimenti:
49              stab3 = "non definito", txt3 = info3, RHgap = NaN
50
51  STAMPA riepilogo equilibri e Hopf se presente:
52      disp_equilibrium("E1", E1, ok1, txt1)
53      disp_equilibrium("E2", E2, ok2, txt2)
54      disp_equilibrium("E3", E3, ok3, txt3)
55      se ok3 e condizioni Hopf soddisfatte:
56          segnala vicinanza biforcazione Hopf
57
58  -----
59  CONFIGURA simulazioni attorno agli equilibri:
60      sc = vuoto
61      ksc = 0
62
63      se ok1:
64          ksc += 1

```

```

65     sc[ksc].nome = "Sim-1: intorno a E1"
66     sc[ksc].x0   = E1 perturbato di piccola percentuale
67     sc[ksc].eq    = E1, sc[ksc].ok = ok1, sc[ksc].txt = txt1
68     sc[ksc].descr = "Piccola semina di tumore e infetto"
69
70 se ok2:
71     ksc += 1
72     sc[ksc].nome = "Sim-2: intorno a E2"
73     sc[ksc].x0   = E2 perturbato + piccolo seme virale
74     sc[ksc].eq    = E2, sc[ksc].ok = ok2, sc[ksc].txt = txt2
75     sc[ksc].descr = "Seme virale minimo per test invasione"
76
77 se ok3:
78     ksc += 1
79     sc[ksc].nome = "Sim-3: intorno a E3"
80     sc[ksc].x0   = E3 perturbato asimmetricamente
81     sc[ksc].eq    = E3, sc[ksc].ok = ok3, sc[ksc].txt = txt3
82     sc[ksc].descr = "Perturbazione per smorzamento/oscillazioni"
83
84 se sc e' vuoto:
85     ERRORE "Nessun equilibrio fisico disponibile"
86
87 -----
88 CICLO sulle simulazioni:
89 per j = 1 a numero_simulazioni(sc):
90     STAMPA "Simulazione in corso: " + sc[j].nome
91
92     CALCOLA Jacobiano in x0:
93         J0 = jacobian_state(sc[j].x0, par)
94         ev0 = eigenvalues(J0)
95         stiff = is_stiff(ev0)
96         solver = ode15s se stiff, altrimenti ode45
97
98     SUGGERISCI tempo finale tf in base a ev0
99     tspan = [0, tf]
100
101    IMPOSTA opzioni ODE:
102        tolleranze, non-negativita', Jacobiano, eventi blow-up
103
104    ESEGUI integrazione ODE:
105        prova:
106            [t, X] = solver(rhs, tspan, sc[j].x0, opts)
107            cattura errore:
108                mostra warning e continua
109
110    ESTRAI componenti:
111        u = X[:,1], i = X[:,2], z = X[:,3]
112
113 -----
114    CREA figura traiettorie temporali:
115        subplot u(t), i(t), z(t)
116        plot(t,u), plot(t,i), plot(t,z)
117        aggiungi linee di riferimento per E1, E2, E3
118        titolo e annotazioni diagnostiche
119
120    CREA figura fase (u vs i):
121        plot(u,i)
122        segnala posizioni E1, E2, E3
123        legenda, etichette assi, titolo
124
125    AGGIORNA figure
126
127 Funzione check_param_consistency(par, tol):
128
129     Definire lista_fields = ['p', 'q', 'q_z', 'S_z', 'K', 'zeta', 'alpha', 'beta']
130
131     Per ogni campo field in lista_fields:
132         v = valore di par corrispondente a field

```

```

134
135     Se v NON e' numerico, NON e' scalare o NON e' finito:
136         Generare errore: "Parametro <field> non valido (non scalare finito)."
137
138     Se v < -tol.zero:
139         Generare errore: "Parametro <field> negativo. Controllare i dati."
140
141 Fine ciclo
142
143     Se par.K <= tol.zero:
144         Generare errore: "La capacita' portante K deve essere positiva."
145
146     Se par.q_z <= tol.zero:
147         Generare avviso: "q_z risulta nullo o molto piccolo: z* potrebbe diventare non
148         fisico."
149
150 Fine funzione
151
152 Funzione dx = rhs(t, x, par):
153
154     Estrarre variabili dallo stato x:
155         u = x(1)    # cellule tumorali non infette
156         i = x(2)    # cellule infette
157         z = x(3)    # risposta immunitaria
158
159     Calcolare la dinamica di u:
160         f1 = par.p * u * (1 - (u + i)/par.K)
161             - (par.beta/par.K) * u * i
162             - (par.zeta/par.K) * u * z
163
164     Calcolare la dinamica di i:
165         f2 = (par.beta/par.K) * u * i
166             - par.q * i
167             - (par.zeta/par.K) * i * z
168
169     Calcolare la dinamica di z:
170         f3 = par.alpha * i - par.q_z * z + par.S_z
171
172     Combinare le dinamiche in un vettore dx:
173         dx = [f1; f2; f3]
174
175     Restituire dx
176
177 Fine funzione
178
179 Funzione J = jacobian_state(x, par):
180
181     Estrarre variabili dallo stato x:
182         u = x(1)    # cellule tumorali non infette
183         i = x(2)    # cellule infette
184         z = x(3)    # risposta immunitaria
185
186     Calcolare gli elementi della matrice Jacobiana J:
187
188         J11 = par.p
189             - (2 * par.p * u)/par.K
190             - (par.p * i)/par.K
191             - (par.beta * i)/par.K
192             - (par.zeta * z)/par.K
193
194         J12 = -(par.p/par.K) * u - (par.beta/par.K) * u
195         J13 = -(par.zeta/par.K) * u
196
197         J21 = (par.beta/par.K) * i
198         J22 = (par.beta/par.K) * u - par.q - (par.zeta/par.K) * z
199         J23 = -(par.zeta/par.K) * i
200
201

```

```

202     J31 = 0
203     J32 = par.alpha
204     J33 = -par.q_z
205
206     Comporre la matrice Jacobiana 3x3:
207     J = [J11  J12  J13
208           J21  J22  J23
209           J31  J32  J33]
210
211     Restituire J
212
213 Fine funzione
214
215
216 Funzione [T, M2, D] = invariants_TMD(J):
217
218     # Calcolare la traccia di J (somma degli elementi diagonali)
219     T = trace(J)
220
221     # Calcolare la somma dei minori 2x2 della matrice J
222     M2 = 0.5 * (trace(J))^2 - trace(J * J)
223
224     # Calcolare il determinante della matrice J
225     D = det(J)
226
227     Restituire T, M2, D
228
229 Fine funzione
230
231
232 Funzione [isStable, label] = classify_by_eigs(ev):
233
234     # Estrarre le parti reali e immaginarie degli autovalori
235     re = parte_reale(ev)
236     imv = parte_immaginaria(ev)
237
238     # Verificare se il sistema e' stabile (tutte le parti reali negative)
239     isStable = tutte(re < 1e-12)
240
241     # Contare autovalori con parte reale positiva e negativa
242     pos = numero_di_elementi(re > +1e-12)
243     neg = numero_di_elementi(re < -1e-12)
244
245     # Caso stabile
246     se isStable:
247         se esiste almeno un elemento con parte immaginaria significativa (assoluto > 1e-9):
248             label = "fuoco stabile"
249         altrimenti:
250             label = "nodo stabile"
251             restituisci isStable, label
252
253     # Caso critico (parte reale molto vicina a zero)
254     se esiste almeno un elemento con |re| <= 1e-12:
255         label = "critico (non iperbolico)"
256         restituisci isStable, label
257
258     # Caso sella indice 1 (1 autovalore positivo, 2 negativi)
259     se pos == 1 e neg == 2:
260         se esiste almeno un elemento con parte immaginaria significativa:
261             label = "sella (indice 1, oscillatoria)"
262         altrimenti:
263             label = "sella (indice 1)"
264             restituisci isStable, label
265
266     # Caso sella indice 2 (2 autovalori positivi, 1 negativo)
267     se pos == 2 e neg == 1:
268         label = "sella (indice 2)"
269         restituisci isStable, label
270

```

```

271 # Caso completamente instabile (tutti positivi)
272 se pos == 3:
273     se esiste almeno un elemento con parte immaginaria significativa:
274         label = "fuoco instabile"
275     altrimenti:
276         label = "nodo instabile"
277     restituisci isStable, label
278
279 # Altri casi non classificabili
280 label = "indeterminato"
281
282 Restituire isStable, label
283
284 Fine funzione
285
286
287 Funzione stiff = is_stiff(ev):
288
289     # Estrarre le parti reali assolute degli autovalori
290     re = valore_assoluto(parte_reale(ev))
291
292     # Eliminare valori troppo piccoli (vicini a zero)
293     re = elementi_di_re_maggiori_di(1e-12)
294
295     # Caso: nessun autovalore significativo
296     se re e' vuoto:
297         stiff = falso
298     restituisci stiff
299
300     # Calcolare il rapporto di scala tra autovalori
301     cond = massimo(re) / minimo(re)
302
303     # Determinare se il sistema e' stiff
304     stiff = (cond > 200) oppure (massimo(re) > 1)
305
306     Restituire stiff
307
308 Fine funzione
309
310
311 Funzione tf = suggest_tfinal(ev):
312
313     # Estrarre le parti reali negative degli autovalori
314     re = -parte_reale(ev)
315
316     # Considerare solo valori significativi
317     re = elementi_di_re_maggiori_di(1e-6)
318
319     # Determinare il tempo base
320     se re e' vuoto:
321         base = 500
322     altrimenti:
323         base = 30 / minimo(re)    # circa 30 tempi caratteristici
324
325     # Limitare il tempo finale tra valori di sicurezza
326     tf = minimo( massimo(base, 300), 2.0e4 )
327
328     Restituire tf
329
330 Fine funzione
331
332
333 Funzione [E1, ok, txt] = equilibrium_E1(par, tol):
334
335     # Controllo preliminare su q_z
336     se par.q_z <= tol.zero:
337         ok = falso
338         txt = "q_z nullo: z* non definito"
339         E1 = struttura con campi {u=NaN, i=NaN, z=NaN}

```

```

340     Restituire [E1, ok, txt]
341
342     # Calcolo equilibrio E1
343     E1.u = 0
344     E1.i = 0
345     E1.z = par.S_z / par.q_z
346
347     # Verifica esistenza fisica dell'equilibrio
348     ok = (E1.z > tol.exists)
349     se ok:
350         txt = "esiste (biologico)"
351     altrimenti:
352         txt = "z* <= 0: non fisico"
353
354     Restituire [E1, ok, txt]
355
356 Fine funzione
357
358 Funzione [E2, ok, txt] = equilibrium_E2(par, tol):
359
360     # Controllo preliminare su q_z e p
361     se par.q_z <= tol.zero oppure par.p <= tol.zero:
362         E2 = struttura con campi {u=NaN, i=NaN, z=NaN}
363         ok = falso
364         txt = "p o q_z non validi"
365         Restituire [E2, ok, txt]
366
367     # Calcolo equilibrio E2
368     E2.u = par.K - (par.zeta * par.S_z) / (par.p * par.q_z)
369     E2.i = 0
370     E2.z = par.S_z / par.q_z
371
372     # Verifica esistenza fisica dell'equilibrio
373     ok = (E2.u > tol.exists) e (E2.z > tol.exists)
374     se ok:
375         txt = "esiste (biologico)"
376     altrimenti:
377         txt = "u* <= 0 oppure z* <= 0: E2 non fisico"
378
379     Restituire [E2, ok, txt]
380
381 Fine funzione
382
383
384 Funzione [E3, ok, txt] = equilibrium_E3(par, tol):
385
386     # Inizializzazione struttura equilibrio con valori NaN
387     E3 = struttura con campi {u=NaN, i=NaN, z=NaN}
388
389     # Calcolo denominatore per i*
390     denom = (par.beta + par.p) * (par.alpha * par.zeta + par.beta * par.q_z)
391     se denom <= tol.zero:
392         ok = falso
393         txt = "Denominatore nullo o non positivo in i*"
394         Restituire [E3, ok, txt]
395
396     # Calcolo numeratore e i*
397     num = par.K * par.p * par.q_z * (par.beta - par.q) - par.zeta * par.S_z * (par.beta +
398         par.p)
399     i3 = num / denom
400
401     # Controllo q_z per calcolo z*
402     se par.q_z <= tol.zero:
403         ok = falso
404         txt = "q_z nullo: z* non definito"
405         Restituire [E3, ok, txt]
406
407     # Calcolo z*

```

```

408 z3 = (par.alpha * i3 / par.q_z) + (par.S_z / par.q_z)
409
410 # Controllo beta per calcolo u*
411 se par.beta <= tol.zero:
412     ok = falso
413     txt = "beta nullo o troppo piccolo: u* non definito"
414     Restituire [E3, ok, txt]
415
416 # Calcolo u*
417 u3 = (par.K * par.q / par.beta) + (par.zeta / par.beta) * z3
418
419 # Verifica esistenza fisica dell'equilibrio
420 ok = (i3 > tol.exists) e (u3 > tol.exists) e (z3 > tol.exists)
421 se ok:
422     E3.u = u3
423     E3.i = i3
424     E3.z = z3
425     txt = "esiste (biologico)"
426 altrimenti:
427     txt = "almeno una componente <= 0: E3 non biologico"
428
429 Restituire [E3, ok, txt]
430
431 Fine funzione
432
433
434 Funzione val = ternary(cond, a, b):
435
436 Se cond e' vero:
437     val = a
438 Altrimenti:
439     val = b
440
441 Restituire val
442
443 Fine funzione
444
445
446 Funzione [value, isterminal, direction] = blowup_event(y, MAXPOP):
447
448 Se tutte le componenti di y sono minori di MAXPOP:
449     value = 1
450 Altrimenti:
451     value = 0
452
453 isterminal = 1          // indica di fermare l'integrazione
454 direction = -1          // rileva solo attraversamento decrescente (da 1 a 0)
455
456 Restituire value, isterminal, direction
457
458 Fine funzione
459
460 Funzione plot_eq_refline(t, val, ok, ls, col, lab):
461
462 Se ok e' vero E val e' finito E val non e' NaN:
463     Creare un vettore y della stessa dimensione di t, con tutti i valori uguali a val
464     Tracciare y in funzione di t con:
465         - Stile di linea = ls
466         - Colore = col
467         - Larghezza linea = 1.0
468         - Nome della legenda = "riferimento " + lab
469
470 Fine funzione
471
472
473 Funzione disp_equilibrium(name, E, ok, txt):
474
475 Se ok e' vero:
476     Stampare a video:

```

```

477     name + ": u*=" + E.u + ", i*=" + E.i + ", z*=" + E.z + " => " + txt
478     Altrimenti:
479         Stampare a video:
480             name + ": NON disponibile (" + txt + ")"
481
482 Fine funzione
483
484 Funzione compose_annotation_text(par, sc, E1, ok1, txt1, E2, ok2, txt2, E3, ok3, txt3, RHgap
485     ):
486
487     Inizializza lista lines come vuota
488
489     Aggiungi a lines: "Descrizione: " + sc.descr
490     Aggiungi a lines: "Parametri: p=" + par.p + ", q=" + par.q + ", q_z=" + par.q_z + ", S_z
491     = " + par.S_z +
492         ", K=" + par.K + ", zeta=" + par.zeta + ", alpha=" + par.alpha + ",
493         beta=" + par.beta
494
495     Se ok1 e' vero:
496         Aggiungi a lines: "E1: u*=" + E1.u + ", i*=" + E1.i + ", z*=" + E1.z + " (" + txt1 +
497         ")"
498
499     Se ok2 e' vero:
500         Aggiungi a lines: "E2: u*=" + E2.u + ", i*=" + E2.i + ", z*=" + E2.z + " (" + txt2 +
501         ")"
502
503     Se ok3 e' vero:
504         Aggiungi a lines: "E3: u*=" + E3.u + ", i*=" + E3.i + ", z*=" + E3.z + " (" + txt3 +
505         ")"
506
507     Se RHgap non e' NaN:
508         Aggiungi a lines: "Diagnostica Hopf (E3): gap RH = " + RHgap
509
510     Combina tutte le righe di lines in una singola stringa s, separate da ritorni a capo
511
512     Restituisci s
513
514 Fine funzione

```

Listing B.30. Pseudocodice di "Sim_dinamiche_inf.m"

(c) Ritratti di fase

```

1 PSEUDOCODICE: Ritratto di fase 3D per modello ODE di viroterapia oncolitica
2
3 1. Inizializzazione
4     - Pulire workspace
5     - Chiudere tutte le figure
6     - Azzerare console
7
8 2. Definizione parametri di base
9     - p <- proliferazione tumore
10    - q <- clearance cellule infette
11    - q_z <- decadimento cellule immunitarie
12    - S_z <- sorgente baseline immunitaria
13    - K <- capacita' portante
14    - zeta <- forza citotossica immunitaria
15    - alpha <- reclutamento immunitario da i
16    - beta <- efficienza infezione virale
17    - Definire tolleranze numeriche
18    - Definire soglia massima MAXPOP
19    - Controllare consistenza dei parametri (check_param_consistency)
20
21 3. Calcolo degli equilibri e classificazione
22     - Calcolare equilibrio E1 (assenza tumore)
23     - Calcolare equilibrio E2 (solo tumore non infetto)
24     - Calcolare equilibrio E3 (infezione attiva)
25     - Per ciascun equilibrio:
26         - Se esiste:
27             - Classificare stabilita' (nodo, fuoco, sella)
28         - Se non esiste:
```

```

29      - Assegnare colore grigio e info di errore
30      - Stampare valori degli equilibri e classificazioni
31
32 4. Definizione dominio e configurazioni grafiche
33      - Determinare limite massimo zMax dai valori degli equilibri
34      - Definire intervalli di plotting:
35          - u in [0, uMax]
36          - i in [0, iMax]
37          - z in [0, zMax]
38      - Configurare opzioni di plotting:
39          - Numero semi attorno ad ogni equilibrio
40          - Numero semi nel volume
41          - Orizzonte temporale per integrazione
42          - Opzioni per visualizzazione piani e campo vettoriale
43          - Verificare disponibilita' calcolo parallelo
44
45 5. Preparazione figure e piani nulcline
46      - Creare figura 3D con assi u, i, z
47      - Se richiesto: disegnare piani nulcline
48      - Segnare equilibri con simboli e colori secondo stabilita'
49      - Se richiesto: disegnare campo vettoriale 3D
50      - Configurare vista e limiti assi
51
52 6. Generazione semi (condizioni iniziali)
53      - Inizializzare lista semi vuota
54      - Per ogni equilibrio esistente:
55          - Generare semi attorno all'equilibrio con parametri di dispersione
56      - Generare semi uniformi nel volume
57      - Pulire semi duplicati, negativi o fuori dominio
58
59 7. Integrazione delle traiettorie
60      - Stampare numero di semi da integrare
61      - Se calcolo parallelo abilitato:
62          - Per ogni seme:
63              - Integrare ODE e disegnare traiettoria in parfor
64      - Altrimenti:
65          - Per ogni seme:
66              - Integrare ODE e disegnare traiettoria in ciclo for
67      - Aggiornare figure
68
69 8. Creazione proiezioni 2D
70      - Generare proiezioni delle traiettorie su piani:
71          - (u-i)
72          - (u-z)
73          - (i-z)
74
75 PSEUDOCODICE: check_param_consistency(par, tol)
76
77 1. Definire la lista dei parametri da controllare:
78     fields = ['p', 'q', 'q_z', 'S_z', 'K', 'zeta', 'alpha', 'beta']
79
80 2. Per ciascun parametro nella lista:
81     a. Estrarre il valore v = par[param]
82     b. Verificare che v sia numerico, scalare e finito
83         - Se non valido, generare errore: "Parametro 'param' non valido"
84     c. Verificare che v >= -tol.zero
85         - Se v < -tol.zero, generare errore: "Parametro 'param' negativo"
86
87 3. Controllare K (capacita' portante):
88     - Se K <= tol.zero, generare errore: "La capacita' portante K deve essere positiva"
89
90 4. Controllare q_z:
91     - Se q_z <= tol.zero, emettere avviso: "q_z nullo o molto piccolo, attenzione alle
92         divisioni in z*"
93
94 5. Fine funzione
95
96 PSEUDOCODICE: equilibrium_E1(par, tol)

```

```

97 1. Inizializzazione
98   - Se par.q_z <= tol.zero:
99     a. ok <- false
100    b. E1 <- struttura con campi u, i, z tutti impostati a NaN
101    c. txt <- "q_z nullo: z* non definito"
102    d. Terminare funzione
103
104 2. Calcolo equilibrio E1
105   - E1.u <- 0
106   - E1.i <- 0
107   - E1.z <- par.S_z / par.q_z
108
109 3. Valutazione validita'
110   - ok <- (E1.z > tol.exists)
111   - txt <-
112     - Se ok = true: "stabile/instabile a seconda di lambda"
113     - Altrimenti: "non fisico (z* <= 0)"
114
115 4. Restituire E1, ok, txt
116
117 PSEUDOCODICE: equilibrium_E2(par, tol)
118
119 1. Inizializzazione e controlli preliminari
120   - Se par.q_z <= tol.zero oppure par.p <= tol.zero:
121     a. ok <- false
122     b. E2 <- struttura con campi u, i, z tutti impostati a NaN
123     c. txt <- "p o q_z non validi"
124     d. Terminare funzione
125
126 2. Calcolo equilibrio E2
127   - E2.u <- par.K - (par.zeta * par.S_z) / (par.p * par.q_z)
128   - E2.i <- 0
129   - E2.z <- par.S_z / par.q_z
130
131 3. Valutazione validita'
132   - ok <- (E2.u > tol.exists) AND (E2.z > tol.exists)
133   - txt <-
134     - Se ok = true: "esiste (biologico)"
135     - Altrimenti: "non fisico (u* <= 0 o z* <= 0)"
136
137 4. Restituire E2, ok, txt
138
139
140 PSEUDOCODICE: equilibrium_E3(par, tol)
141
142 1. Inizializzazione
143   - E3 <- struttura con campi u, i, z tutti impostati a NaN
144
145 2. Calcolo denominatore per i*
146   - denom <- (par.beta + par.p) * (par.alpha * par.zeta + par.beta * par.q_z)
147   - Se denom <= tol.zero:
148     a. ok <- false
149     b. txt <- "denominatore nullo o non positivo in i*"
150     c. Terminare funzione
151
152 3. Calcolo numeratore e i*
153   - num <- par.K * par.p * par.q_z * (par.beta - par.q) - par.zeta * par.S_z * (par.beta +
154     par.p)
155   - i3 <- num / denom
156
157 4. Controllo q_z
158   - Se par.q_z <= tol.zero:
159     a. ok <- false
160     b. txt <- "q_z nullo: z* non definito"
161     c. Terminare funzione
162
163 5. Calcolo z*
164   - z3 <- (par.alpha * i3 / par.q_z) + (par.S_z / par.q_z)

```

```

165
166   6. Controllo beta
167     - Se par.beta <= tol.zero:
168       a. ok <- false
169       b. txt <- "beta nullo o troppo piccolo: u* non definito"
170       c. Terminare funzione
171
172   7. Calcolo u*
173     - u3 <- (par.K * par.q / par.beta) + (par.zeta / par.beta) * z3
174
175   8. Valutazione validita' equilibrio
176     - ok <- (i3 > tol.exists) AND (u3 > tol.exists) AND (z3 > tol.exists)
177     - Se ok = true:
178       a. E3.u <- u3
179       b. E3.i <- i3
180       c. E3.z <- z3
181       d. txt <- "esiste (biologico)"
182     Altrimenti:
183       a. txt <- "almeno una componente <=0: E3 non fisico"
184
185   9. Restituire E3, ok, txt
186
187 PSEUDOCODICE: classify_equilibrium(E, par)
188
189   1. Calcolo Jacobiana nello stato E
190     - J <- jacobian_state([E.u; E.i; E.z], par)
191
192   2. Calcolo autovalori
193     - ev <- autovalori di J
194     - re <- parte reale di ev
195     - imv <- parte immaginaria di ev
196
197   3. Classificazione stabile
198     - Se tutti i valori in re < -1e-10:
199       a. Se esiste almeno un valore assoluto in imv > 1e-9:
200         i. label <- "fuoco stabile"
201         ii. col <- [0.13, 0.55, 0.13]
202       b. Altrimenti:
203         i. label <- "nodo stabile"
204         ii. col <- [0.9, 0.2, 0.2]
205       c. isStable <- true
206       d. Terminare funzione
207
208   4. Classificazione critico
209     - Se esiste almeno un valore assoluto in re <= 1e-10:
210       a. label <- "critico (non iperbolico)"
211       b. col <- [0.93, 0.69, 0.13]
212       c. isStable <- false
213       d. Terminare funzione
214
215   5. Classificazione sella
216     - Se numero di re > 0 = 1:
217       a. label <- "sella (indice 1)"
218       b. col <- [0, 0, 0]
219       c. isStable <- false
220       d. Terminare funzione
221     - Se numero di re > 0 = 2:
222       a. label <- "sella (indice 2)"
223       b. col <- [0, 0, 0]
224       c. isStable <- false
225       d. Terminare funzione
226
227   6. Classificazione instabile
228     - Se numero di re > 0 = 3:
229       a. Se esiste almeno un valore assoluto in imv > 1e-9:
230         i. label <- "fuoco instabile"
231       b. Altrimenti:
232         i. label <- "nodo instabile"
233       c. col <- [0, 0, 0]

```

```

234     d. isStable <- false
235     e. Terminare funzione
236
237 7. Default indeterminato
238   - label <- "indeterminato"
239   - col <- [0, 0, 0]
240   - isStable <- false
241
242 8. Restituire isStable, label, col
243
244
245 PSEUDOCODICE: jacobian_state(x, par)
246
247 1. Estrai variabili di stato
248   - u <- x(1)
249   - i <- x(2)
250   - z <- x(3)
251
252 2. Calcola elementi della matrice Jacobiana J
253   - J11 <- par.p - (2*par.p*u)/par.K - (par.p*i)/par.K - (par.beta*i)/par.K - (par.zeta*z)/
      par.K
254   - J12 <- -(par.p/par.K)*u - (par.beta/par.K)*u
255   - J13 <- -(par.zeta/par.K)*u
256   - J21 <- (par.beta/par.K)*i
257   - J22 <- (par.beta/par.K)*u - par.q - (par.zeta/par.K)*z
258   - J23 <- -(par.zeta/par.K)*i
259   - J31 <- 0
260   - J32 <- par.alpha
261   - J33 <- -par.q_z
262
263 3. Assembila la matrice Jacobiana J
264   - J <- [ [J11, J12, J13],
265             [J21, J22, J23],
266             [J31, J32, J33] ]
267
268 4. Restituire J
269
270
271 PSEUDOCODICE: draw_nullcline_planes(bounds, par)
272
273 1. Imposta dimensioni griglia
274   - Nu <- 30
275   - Ni <- 30
276   - Crea griglie U e I:
277     U,I <- meshgrid(linspace(bounds.u[1], bounds.u[2], Nu),
278                       linspace(bounds.i[1], bounds.i[2], Ni))
279
280 2. Disegna piano dz/dt = 0
281   - Se par.q_z > 0 allora
282     Z3 <- (par.alpha / par.q_z) * I + par.S_z / par.q_z
283     Disegna superficie traslucida Z3 su (U,I) con colore verde
284     Aggiungi testo indicativo "<----{dz/dt}=0" nella posizione opportuna
285
286 3. Disegna piano di/dt = 0
287   - Se par.zeta > 0 allora
288     Z2 <- (par.beta / par.zeta) * U - (par.K / par.zeta) * par.q
289     Disegna superficie traslucida Z2 su (U,I) con colore blu
290     Aggiungi testo indicativo "<----{di/dt}=0" nella posizione opportuna
291
292 4. Disegna piano i = 0
293   - Disegna piano traslucido verticale i=0 su (u,z) con colore blu chiaro
294
295 5. Disegna piano du/dt = 0
296   - Se par.zeta > 0 allora
297     Z1 <- (par.p * par.K - par.p * U - (par.p + par.beta) * I) / par.zeta
298     Disegna superficie traslucida Z1 su (U,I) con colore arancione
299     Aggiungi testo indicativo "<----{du/dt}=0" nella posizione opportuna
300
301 6. Disegna piano u = 0

```

```

302     - Disegna piano traslucido verticale u=0 su (i,z) con colore arancione chiaro
303
304
305 PSEUDOCODICE: draw_vector_field(bounds, par, N, normalize)
306
307 1. Crea griglia 3D uniforme
308     - U, I, Z <- meshgrid(
309         linspace(bounds.u[1], bounds.u[2], N),
310         linspace(bounds.i[1], bounds.i[2], N),
311         linspace(bounds.z[1], bounds.z[2], N)
312     )
313
314 2. Calcola componenti del campo vettoriale
315     - F1 <- par.p * U * (1 - (U + I)/par.K) - (par.beta / par.K) * U * I - (par.zeta / par.K)
316         * U * Z
317     - F2 <- (par.beta / par.K) * U * I - par.q * I - (par.zeta / par.K) * I * Z
318     - F3 <- par.alpha * I - par.q_z * Z + par.S_z
319
320 3. Normalizza il campo vettoriale se richiesto
321     - Se normalize = true allora
322         L <- sqrt(F1^2 + F2^2 + F3^2) + eps
323         F1 <- F1 / L
324         F2 <- F2 / L
325         F3 <- F3 / L
326
327 4. Imposta passo di campionamento per quiver3
328     - step <- max(1, round(N / 6))
329
330 5. Disegna campo vettoriale 3D
331     - quiver3(
332         U[1:step:end, 1:step:end, 1:step:end],
333         I[1:step:end, 1:step:end, 1:step:end],
334         Z[1:step:end, 1:step:end, 1:step:end],
335         F1[1:step:end, 1:step:end, 1:step:end],
336         F2[1:step:end, 1:step:end, 1:step:end],
337         F3[1:step:end, 1:step:end, 1:step:end],
338         scale=0.8,
339         colore=[0.1, 0.1, 0.1],
340         larghezzaLinea=0.7,
341         autoScale=on,
342         autoScaleFactor=0.9,
343         etichetta="campo vettoriale (normalizzato)"
344     )
345
346 PSEUDOCODICE: seed_around_equilibrium(E, bounds, n, perc, extra_i)
347
348 1. Imposta valore predefinito per extra_i
349     - Se extra_i non fornito allora extra_i <- 0
350
351 2. Imposta seme casuale per riproducibilità
352     - rng(1)
353
354 3. Calcola deviazioni standard per semi gaussiani
355     - du <- max(perc[1] * max(1, E.u), 1e-6)
356     - di <- max(abs(perc[2]) * max(1, E.i), 1e-6)
357     - dz <- max(perc[3] * max(1, E.z), 1e-6)
358
359 4. Genera semi attorno all'equilibrio
360     - S[1, :] <- E.u + du * randn(1, n)
361     - S[2, :] <- max(E.i + di * randn(1, n), 0) + extra_i
362     - S[3, :] <- max(E.z + dz * randn(1, n), 0)
363
364 5. Clip/seleziona semi nel dominio valido
365     - S <- sanitize_seeds(S, bounds)
366
367 PSEUDOCODICE: seed_in_box(bounds, n)
368
369

```

```

370 1. Imposta seme casuale per riproducibilita'
371   - rng(2)
372
373 2. Genera vettori di punti uniformi lungo ciascuna dimensione
374   - u <- linspace(bounds.u[1], bounds.u[2], ceil(n^(1/3)))
375   - i <- linspace(bounds.i[1], bounds.i[2], ceil(n^(1/3)))
376   - z <- linspace(bounds.z[1], bounds.z[2], ceil(n^(1/3)))
377
378 3. Costruisci griglia 3D (mesh) dei punti
379   - [U, I, Z] <- ndgrid(u, i, z)
380
381 4. Trasforma la griglia in matrice di punti 3xN
382   - P <- [U(:)'; I(:)'; Z(:)']
383
384 5. Seleziona n punti quasi-uniformi dalla matrice
385   - idx <- round(linspace(1, numero_colonne_di_P, n))
386   - S <- P(:, idx)
387
388 PSEUDOCODICE: sanitize_seeds(S, bounds)
389
390 1. Clippa i valori delle semi nel dominio specificato
391   - Per ogni colonna di S:
392     S[1,:] <- min(max(S[1,:], bounds.u[1]), bounds.u[2])
393     S[2,:] <- min(max(S[2,:], bounds.i[1]), bounds.i[2])
394     S[3,:] <- min(max(S[3,:], bounds.z[1]), bounds.z[2])
395
396 2. Rimuove duplicati quasi-identici
397   - Se S non e' vuota:
398     - Arrotonda S a 6 cifre decimali
399     - Trova le righe uniche
400     - Mantieni solo le colonne corrispondenti agli indici unici (in ordine crescente)
401
402 PSEUDOCODICE: integrate_and_plot(x0, par, bounds, MAXPOP, tFinalBase)
403
404 1. Calcola la Jacobiana nello stato iniziale x0
405   J0 <- jacobian_state(x0, par)
406
407 2. Calcola autovalori della Jacobiana
408   ev0 <- eig(J0)
409
410 3. Determina se il sistema e' stiff
411   stiff <- is_stiff(ev0)
412
413 4. Se il sistema e' stiff usa ode15s, altrimenti ode45
414   solver <- ternary(stiff, ode15s, ode45)
415
416 5. Definisci l'intervallo di integrazione
417   tspan <- [0, suggest_tfinal(ev0, tFinalBase)]
418
419 6. Imposta opzioni del solver
420   opts <- odeset(
421     RelTol = 1e-8,
422     AbsTol = 1e-10,
423     NonNegative = [1,2,3],
424     Events = funzione_stop_events(t,y,MAXPOP,bounds),
425     Jacobian = funzione_jacobian_state(y,par)
426   )
427
428 7. Prova ad integrare
429   try
430     [t, X] <- solver(rhs(t,y,par), tspan, x0, opts)
431     Disegna la traiettoria 3D: plot3(X(:,1), X(:,2), X(:,3), LineWidth=1.25)
432   catch errore
433     Visualizza warning con stato iniziale x0 e messaggio di errore
434
435
436 PSEUDOCODICE: suggest_tfinal(ev, base)
437
438

```

```

439 1. Calcola le parti reali negative degli autovalori
440     re <- -real(ev)
441     re <- valori di re maggiori di 1e-6
442
443 2. Se non ci sono valori significativi in re
444     tf <- base
445     Altrimenti
446         tf <- massimo tra base e 25 diviso il minimo di re
447
448 3. Limita tf al massimo a 2.0e4
449     tf <- min(tf, 2.0e4)
450
451
452 PSEUDOCODICE: is_stiff(ev)
453
454 1. Calcola il valore assoluto delle parti reali degli autovalori
455     re <- abs(real(ev))
456
457 2. Scarta valori troppo piccoli
458     re <- valori di re maggiori di 1e-12
459
460 3. Se re e' vuoto
461     stiff <- false
462     termina
463
464 4. Altrimenti, verifica la rigidita':
465     stiff <- (max(re)/min(re) > 200) OR (max(re) > 1)
466
467 PSEUDOCODICE: stop_events(y, MAXPOP, bounds)
468
469 1. Controlla se la popolazione e' sotto il massimo consentito:
470     cond1 <- tutti gli elementi di y < MAXPOP
471
472 2. Controlla se y e' all'interno dei limiti del dominio:
473     cond2 <- (y[1] >= bounds.u[1] AND y[1] <= bounds.u[2]) AND
474         (y[2] >= bounds.i[1] AND y[2] <= bounds.i[2]) AND
475         (y[3] >= bounds.z[1] AND y[3] <= bounds.z[2])
476
477 3. Controlla se tutte le componenti di y sono non negative:
478     cond3 <- tutti gli elementi di y >= 0
479
480 4. Imposta il valore dell'evento (0 se qualche condizione non e' rispettata):
481     value <- cond1 AND cond2 AND cond3
482
483 5. Imposta l'evento come terminale (ferma l'integrazione):
484     isterminal <- 1
485
486 6. Imposta la direzione dell'evento (rileva solo decrementi a zero):
487     direction <- -1
488
489 PSEUDOCODICE: rhs(x, par)
490
491 1. Estrai le variabili di stato da x:
492     u <- x[1]
493     i <- x[2]
494     z <- x[3]
495
496 2. Calcola la derivata di u:
497     f1 <- par.p * u * (1 - (u + i)/par.K) - (par.beta / par.K) * u * i - (par.zeta / par.
498     K) * u * z
499
500 3. Calcola la derivata di i:
501     f2 <- (par.beta / par.K) * u * i - par.q * i - (par.zeta / par.K) * i * z
502
503 4. Calcola la derivata di z:
504     f3 <- par.alpha * i - par.q_z * z + par.S_z
505
506 5. Ritorna il vettore delle derivate:
507     dx <- [f1, f2, f3]

```

```

507
508 PSEUDOCODICE: make_2d_projections(par, bounds, E1, ok1, E2, ok2, E3, ok3)
509
510 1. Definisci i piani di proiezione:
511     planes <- ['zu=uz_E1', 'zu=uz_E3', 'iu=u0']
512
513 2. Determina i valori di z per le proiezioni:
514     Zvals[1] <- se ok1 allora E1.z altrimenti media(bounds.z)
515     Zvals[2] <- se ok3 allora E3.z altrimenti media(bounds.z)
516
517 3. Crea una figura 2D con layout a 2x2
518
519 4. Disegna proiezione (u,i) su z circa z_E1:
520     passa a tile 1
521     chiama proj_quiver_ui(par, bounds, Zvals[1])
522     aggiungi titolo, etichette assi, griglia e box
523
524 5. Disegna proiezione (u,i) su z circa z_E3:
525     passa a tile 2
526     chiama proj_quiver_ui(par, bounds, Zvals[2])
527     aggiungi titolo, etichette assi, griglia e box
528
529 6. Disegna proiezione (u,z) su i=0:
530     passa a tile 3
531     chiama proj_quiver_uz(par, bounds, 0)
532     aggiungi titolo, etichette assi, griglia e box
533
534 7. Disegna proiezione (i,z) su u circa K/2:
535     passa a tile 4
536     calcola u_medio <- 0.5*(bounds.u[1] + bounds.u[2])
537     chiama proj_quiver_iz(par, bounds, u_medio)
538     aggiungi titolo, etichette assi, griglia e box
539
540 8. Se E1 e' valido (ok1):
541     per ogni tile da 1 a 4, aggiungi marker di E1 nella proiezione corrispondente
542
543 9. Se E2 e' valido (ok2):
544     per ogni tile da 1 a 4, aggiungi marker di E2 nella proiezione corrispondente
545
546 10. Se E3 e' valido (ok3):
547     per ogni tile da 1 a 4, aggiungi marker di E3 nella proiezione corrispondente
548
549 PSEUDOCODICE: proj_quiver_ui(par, bounds, zfix)
550
551 1. Imposta il numero di punti nella griglia:
552     Nu <- 24
553     Ni <- 24
554
555 2. Crea griglia uniforme nel piano (u,i):
556     U <- vettore di Nu punti da bounds.u[1] a bounds.u[2]
557     I <- vettore di Ni punti da bounds.i[1] a bounds.i[2]
558     genera meshgrid(U,I) per ottenere matrici U e I
559
560 3. Imposta Z costante uguale a zfix su tutta la griglia:
561     Z <- matrice della stessa dimensione di U con valori = zfix
562
563 4. Calcola i componenti del campo vettoriale:
564     F1 <- par.p * U * (1 - (U + I)/par.K) - (par.beta/par.K) * U * I - (par.zeta/par.K) *
565         U * Z
566     F2 <- (par.beta/par.K) * U * I - par.q * I - (par.zeta/par.K) * I * Z
567
568 5. Normalizza i vettori del campo:
569     L <- sqrt(F1.^2 + F2.^2) + eps
570     F1_normalized <- F1 / L
571     F2_normalized <- F2 / L
572
573 6. Disegna il campo vettoriale normalizzato nel piano (u,i):
574     usa funzione quiver con U, I, F1_normalized, F2_normalized

```

```

575     impostazioni: AutoScale on, AutoScaleFactor = 0.9, colore grigio scuro
576
577 PSEUDOCODICE: proj_quiver_uz(par, bounds, ifix)
578
579 1. Imposta il numero di punti nella griglia:
580     Nu <- 24
581     Nz <- 24
582
583 2. Crea griglia uniforme nel piano (u,z):
584     U <- vettore di Nu punti da bounds.u[1] a bounds.u[2]
585     Z <- vettore di Nz punti da bounds.z[1] a bounds.z[2]
586     genera meshgrid(U,Z) per ottenere matrici U e Z
587
588 3. Imposta I costante uguale a ifix su tutta la griglia:
589     I <- matrice della stessa dimensione di U con valori = ifix
590
591 4. Calcola i componenti del campo vettoriale:
592     F1 <- par.p * U * (1 - (U + I)/par.K) - (par.beta/par.K) * U * I - (par.zeta/par.K) *
593         U * Z
594     F3 <- par.alpha * I - par.q_z * Z + par.S_z
595
596 5. Normalizza i vettori del campo:
597     L <- sqrt(F1.^2 + F3.^2) + eps
598     F1_normalized <- F1 / L
599     F3_normalized <- F3 / L
600
601 6. Disegna il campo vettoriale normalizzato nel piano (u,z):
602     usa funzione quiver con U, Z, F1_normalized, F3_normalized
603     impostazioni: AutoScale on, AutoScaleFactor = 0.9, colore grigio scuro
604
605 PSEUDOCODICE: proj_quiver_iz(par, bounds, ufix)
606
607 1. Imposta il numero di punti nella griglia:
608     Ni <- 24
609     Nz <- 24
610
611 2. Crea griglia uniforme nel piano (i,z):
612     I <- vettore di Ni punti da bounds.i[1] a bounds.i[2]
613     Z <- vettore di Nz punti da bounds.z[1] a bounds.z[2]
614     genera meshgrid(I,Z) per ottenere matrici I e Z
615
616 3. Imposta U costante uguale a ufix su tutta la griglia:
617     U <- matrice della stessa dimensione di I con valori = ufix
618
619 4. Calcola i componenti del campo vettoriale:
620     F2 <- (par.beta/par.K) * U * I - par.q * I - (par.zeta/par.K) * I * Z
621     F3 <- par.alpha * I - par.q_z * Z + par.S_z
622
623 5. Normalizza i vettori del campo:
624     L <- sqrt(F2.^2 + F3.^2) + eps
625     F2_normalized <- F2 / L
626     F3_normalized <- F3 / L
627
628 6. Disegna il campo vettoriale normalizzato nel piano (i,z):
629     usa funzione quiver con I, Z, F2_normalized, F3_normalized
630     impostazioni: AutoScale on, AutoScaleFactor = 0.9, colore grigio scuro
631
632 PSEUDOCODICE: disp_equilibrium(name, E, ok, label)
633
634 1. Se ok e' vero allora
635     Stampa: "name: u*=E.u, i*=E.i, z*=E.z - label"
636     Altrimenti
637         Stampa: "name: NON disponibile (label)"
638
639 PSEUDOCODICE: clip(x, rng)
640
641 1. Imposta y come il valore di x limitato tra rng(1) e rng(2):

```

```

643     Se x < rng(1), allora y = rng(1)
644     Se x > rng(2), allora y = rng(2)
645     Altrimenti y = x
646
647
648 PSEUDOCODICE: ternary(cond, a, b)
649
650 1. Se cond e' vero:
651     val = a
652 2. Altrimenti:
653     val = b

```

Listing B.31. Pseudocodice di "Ritratti_fase_inf.m"

Onde viaggianti*Evoluzione onde viaggianti*

```

1 Inizio script
2
3 Stampare messaggio di avvio
4
5 -----
6 1. PARAMETRI
7 -----
8 Definire parametri biologici:
9     p, q, q_z, S_z, K, zeta, alpha, beta
10
11 Definire coefficienti di diffusione:
12     D_u, D_i, D_z
13
14 Definire dominio spaziale:
15     L = lunghezza dominio
16     N = numero nodi
17     x = linspace(0,L,N)
18     dx = distanza tra nodi
19
20 Definire intervallo temporale:
21     tspan = [t_iniziale, t_finale]
22
23 Definire tolleranze e limiti numerici:
24     tol.zero, MAXPOP
25
26 Definire tipo di condizione al bordo:
27     BCtype = 'Neumann' o 'Dirichlet'
28
29 Opzioni grafiche:
30     doAnimation, plotSnapshots, snapshotTimes
31
32 Opzioni solver:
33     useJacobian, useNonNegativity
34
35 Controlli preliminari:
36     Se N < 50 => warning
37     Se dx <= 0 => errore
38
39 -----
40 2. CALCOLO DEGLI EQUILIBRI
41 -----
42 Calcolare equilibri stazionari:
43     [E1, ok1, msg1] = equilibrium_E1(par, tol)
44     [E2, ok2, msg2] = equilibrium_E2(par, tol)
45     [E3, ok3, msg3] = equilibrium_E3(par, tol)
46
47 Stampare equilibri calcolati:
48     print_equilibrium per E1, E2, E3
49
50 -----

```

```

51 | 3. COSTRUZIONE LAPLACIANO 1D
52 | -----
53 | Lapl = laplacian_1d(N, dx, BCtype)
54 |
55 | Calcolare operatori di diffusione sparsi:
56 |   Lu = D_u * Lapl
57 |   Li = D_i * Lapl
58 |   Lz = D_z * Lapl
59 |
60 | -----
61 | 4. CONDIZIONI INIZIALI SPAZIALI
62 | -----
63 | Scegliere scenario iniziale:
64 |   scenario = 'front_seed' / 'localized_seed' / 'random_small'
65 |
66 | Per scenario selezionato:
67 |   Assegnare vettori iniziali u0, i0, z0
68 |
69 | Concatenare stato iniziale:
70 |   Y0 = [u0; i0; z0]
71 |
72 | Imporre non-negativita':
73 |   Y0(Y0<0) = 0
74 |
75 | -----
76 | 5. DEFINIZIONE RHS E JACOBIANO
77 | -----
78 | rhs = funzione che calcola derivata spaziale-temporale
79 | jac = funzione Jacobiano se useJacobian = true
80 |
81 | Impostare opzioni ODE:
82 |   RelTol, AbsTol
83 |   Assegnare Jacobiano se disponibile
84 |   Imporre NonNegative se richiesto
85 |   Definire evento stop se Y supera MAXPOP
86 |
87 | Scegliere solver stiff:
88 |   solver = ode15s
89 |
90 | -----
91 | 6. INTEGRAZIONE PDE (method-of-lines)
92 | -----
93 | Provare a integrare con solver stiff
94 | Se fallisce => usare solver non-stiff (ode45)
95 |
96 | Calcolare tempo di CPU
97 | Estrarre soluzione:
98 |   T = tempi
99 |   Yt = soluzione completa
100 | Riorganizzare in matrici Nt x N:
101 |   U = u(t,x)
102 |   I = i(t,x)
103 |   Zmat = z(t,x)
104 |
105 | -----
106 | 7. ANALISI ONDE
107 | -----
108 | Selezionare specie da tracciare: trackSpecies = 'i' o 'u'
109 | Per ogni istante di tempo:
110 |   Calcolare soglia relativa
111 |     Trovare posizione frontale usando interpolazione lineare
112 |   Pulire frontPositions eliminando NaN iniziali
113 |   Stimare velocita' onda con regressione lineare su intervallo non-transitorio
114 |   Stampare velocita' stimata
115 |
116 | -----
117 | 8. GRAFICI
118 | -----
119 | 1) Mappe spazio-temporali:

```

```

120   imagesc di U, I, Zmat
121   Sovrapporre traccia frontale
122
123 2) Snapshot profili a tempi selezionati:
124   Per ogni tempo:
125     Selezionare indice tempo piu' vicino
126     Tracciare profili u, i, z
127
128 3) Evoluzione frontale e velocita' stimata:
129   Plot frontPositions vs T
130   Sovrapporre retta regressione se disponibile
131
132 4) Fase locale (u,i) in sito rappresentativo:
133   Plot traiettoria locale
134   Sovrapporre equilibri E1, E2, E3
135
136 5) Animazione opzionale (se doAnimation = true)
137
138 Fine script
139
140 Funzione equilibrium_E1(par, tol)
141   Input:
142     par = struttura contenente i parametri q_z e S_z
143     tol = struttura contenente tol.zero (tolleranza per zero)
144   Output:
145     E1 = struttura con campi u, i, z
146     ok = booleano che indica se l'equilibrio esiste
147     msg = messaggio descrittivo
148
149   Se par.q_z <= tol.zero allora
150     ok <- false
151     E1.u <- NaN
152     E1.i <- NaN
153     E1.z <- NaN
154     msg <- "q_z nullo: z* non definito"
155     ritorna E1, ok, msg
156   Fine se
157
158   E1.u <- 0
159   E1.i <- 0
160   E1.z <- par.S_z / par.q_z
161
162   Se E1.z > tol.zero allora
163     ok <- true
164     msg <- "esiste (biologico)"
165   Altrimenti
166     ok <- false
167     msg <- "z* <= 0"
168   Fine se
169
170   Ritorna E1, ok, msg
171 Fine funzione
172
173
174 Funzione equilibrium_E2(par, tol)
175   Input:
176     par = struttura con parametri q_z, p, S_z, K, zeta
177     tol = struttura con tol.zero
178   Output:
179     E2 = struttura con campi u, i, z
180     ok = booleano che indica se l'equilibrio esiste
181     msg = messaggio descrittivo
182
183   Se par.q_z <= tol.zero oppure par.p <= tol.zero allora
184     ok <- false
185     E2.u <- NaN
186     E2.i <- NaN
187     E2.z <- NaN
188     msg <- "p o q_z non validi"

```

```

189     ritorna E2, ok, msg
190 Fine se
191
192 E2.u <- par.K - (par.zeta * par.S_z) / (par.p * par.q_z)
193 E2.i <- 0
194 E2.z <- par.S_z / par.q_z
195
196 Se E2.u > tol.zero e E2.z > tol.zero allora
197     ok <- true
198     msg <- "esiste (biologico)"
199 Altrimenti
200     ok <- false
201     msg <- "u* <= 0 o z* <= 0 (E2 non fisico)"
202 Fine se
203
204 Ritorna E2, ok, msg
205 Fine funzione
206
207
208 Funzione equilibrium_E3(par, tol)
209 Input:
210     par = struttura con parametri alpha, beta, p, q, q_z, zeta, K, S_z
211     tol = struttura con tol.zero
212 Output:
213     E3 = struttura con campi u, i, z
214     ok = booleano che indica se l'equilibrio esiste
215     msg = messaggio descrittivo
216
217 denom <- (par.beta + par.p) * (par.alpha * par.zeta + par.beta * par.q_z)
218 Se denom <= tol.zero allora
219     ok <- false
220     E3.u <- NaN
221     E3.i <- NaN
222     E3.z <- NaN
223     msg <- "Denominatore nullo o non positivo in i*"
224     ritorna E3, ok, msg
225 Fine se
226
227 num <- par.K * par.p * par.q_z * (par.beta - par.q) - par.zeta * par.S_z * (par.beta +
228     par.p)
229 i_star <- num / denom
230
231 Se par.q_z <= tol.zero allora
232     ok <- false
233     E3.u <- NaN
234     E3.i <- NaN
235     E3.z <- NaN
236     msg <- "q_z nullo: z* non definito"
237     ritorna E3, ok, msg
238 Fine se
239
240 z_star <- (par.alpha * i_star) / par.q_z + par.S_z / par.q_z
241
242 Se par.beta <= tol.zero allora
243     ok <- false
244     E3.u <- NaN
245     E3.i <- NaN
246     E3.z <- NaN
247     msg <- "beta nullo o troppo piccolo: u* non definito"
248     ritorna E3, ok, msg
249 Fine se
250
251 u_star <- par.K * par.q / par.beta + (par.zeta / par.beta) * z_star
252
253 ok <- (i_star > tol.zero) e (u_star > tol.zero) e (z_star > tol.zero)
254
255 E3.u <- u_star
256 E3.i <- i_star
257 E3.z <- z_star

```

```

257
258     Se ok allora
259         msg <- "esiste (biologico)"
260     Altrimenti
261         msg <- "Almeno una componente <= 0 (E3 non fisico)"
262     Fine se
263
264     Ritorna E3, ok, msg
265 Fine funzione
266
267
268 Funzione print_equilibrium(name, E, ok, msg)
269     Input:
270         name = stringa che identifica l'equilibrio (es. "E1", "E2", ...)
271         E    = struttura con campi u, i, z
272         ok   = booleano che indica se l'equilibrio esiste
273         msg  = messaggio descrittivo
274
275     Se ok e' vero allora
276         Stampare: "name: u*==..., i*==..., z*==... [msg]"
277     Altrimenti
278         Stampare: "name: NON esiste - msg"
279     Fine se
280 Fine funzione
281
282
283 Funzione laplacian_1d(N, dx, BCtype)
284     Input:
285         N      = numero di nodi spaziali
286         dx    = passo spaziale
287         BCtype = tipo di condizione al bordo ('Neumann' o 'Dirichlet')
288
289     Output:
290         L = matrice Laplaciana discreta N x N
291
292     Creare vettore e = [1, 1, ..., 1] di lunghezza N
293
294     Costruire matrice tridiagonale L con:
295         diagonale principale = -2*e
296         sottodiagonale       = e
297         sopradiagonale       = e
298     Dividere tutta la matrice per dx^2
299
300     Convertire BCtype in minuscolo
301
302     Se BCtype = 'neumann' allora
303         Modificare la prima riga:
304             L(1,1) = -2/dx^2
305             L(1,2) = 2/dx^2
306         Modificare l'ultima riga:
307             L(N,N) = -2/dx^2
308             L(N,N-1) = 2/dx^2
309
310     Altrimenti se BCtype = 'dirichlet' allora
311         Nessuna modifica aggiuntiva (ghost nodes = 0)
312
313     Altrimenti
314         Generare errore: "BCtype non supportato"
315
316     Restituire L
317 Fine funzione
318
319
320 Funzione rhs_pde(~, Y, par, Lu, Li, Lz, N)
321     Input:
322         Y    = vettore stato [u; i; z] di lunghezza 3N
323         par = struttura con parametri p, q, q_z, K, beta, zeta, alpha, S_z
324         Lu, Li, Lz = matrici di diffusione (N x N) per u, i, z
325         N    = numero di nodi spaziali

```

```

326     Output:
327         dY = derivata temporale del sistema (lunghezza 3N)
328
329     Estrarre variabili di stato da Y:
330         u <- Y(1 : N)
331         i <- Y(N+1 : 2N)
332         z <- Y(2N+1 : 3N)
333
334     Calcolare termini di reazione (per ogni punto spaziale):
335         f1 <- p*u*(1 - (u+i)/K) - (beta/K)*u*i - (zeta/K)*u*z
336         f2 <- (beta/K)*u*i - q*i - (zeta/K)*i*z
337         f3 <- alpha*i - q_z*z + S_z
338
339     Calcolare contributi con diffusione:
340         du <- Lu*u + f1
341         di <- Li*i + f2
342         dz <- Lz*z + f3
343
344     Costruire derivata completa:
345         dY <- [du; di; dz]
346
347     Restituire dY
348 Fine funzione
349
350
351 Funzione jacobian_pde(~, Y, par, Lapl, D_u, D_i, D_z, N)
352 Input:
353     Y      = vettore stato [u; i; z] di lunghezza 3N
354     par    = struttura con parametri p, q, q_z, K, beta, zeta, alpha
355     Lapl   = matrice Laplaciana (N x N)
356     D_u, D_i, D_z = coefficienti di diffusione
357     N      = numero di nodi spaziali
358 Output:
359     J = Jacobiano sparso completo (3N x 3N)
360
361 Estrarre variabili di stato da Y:
362     u <- Y(1 : N)
363     i <- Y(N+1 : 2N)
364     z <- Y(2N+1 : 3N)
365
366     Calcolare derivate parziali dei termini di reazione:
367         df1_du <- p - (2*p*u)/K - (p*i)/K - (beta*i)/K - (zeta*z)/K
368         df1_di <- -(p+beta) * u / K
369         df1_dz <- -(zeta * u) / K
370
371         df2_du <- (beta/K) * i
372         df2_di <- (beta/K)*u - q - (zeta/K)*z
373         df2_dz <- -(zeta/K)*i
374
375         df3_du <- 0 (vettore nullo)
376         df3_di <- alpha (vettore costante)
377         df3_dz <- -q_z (vettore costante)
378
379     Costruire matrici diagonali dai coefficienti calcolati:
380         Df11 = diag(df1_du)
381         Df12 = diag(df1_di)
382         Df13 = diag(df1_dz)
383
384         Df21 = diag(df2_du)
385         Df22 = diag(df2_di)
386         Df23 = diag(df2_dz)
387
388         Df31 = diag(df3_du) // zero
389         Df32 = diag(df3_di)
390         Df33 = diag(df3_dz)
391
392     Formare blocchi Jacobiano (3x3 blocchi):
393         J11 = D_u * Lapl + Df11
394         J12 = Df12

```

```

395      J13 = Df13
396
397      J21 = Df21
398      J22 = D_i * Lapl + Df22
399      J23 = Df23
400
401      J31 = Df31
402      J32 = Df32
403      J33 = Df33
404
405  Assemblare Jacobiano completo:
406      J = [ J11, J12, J13 ;
407              J21, J22, J23 ;
408              J31, J32, J33 ]
409
410  Restituire J
411 Fine funzione
412
413
414 Funzione event_stop_if_blowup(~, Y, MAXPOP)
415   Input:
416     Y           = vettore stato
417     MAXPOP    = valore massimo ammesso per ogni componente
418   Output:
419     value       = condizione evento (0 -> stop, 1 -> continua)
420     isterminal = 1 -> arresta integrazione se evento rilevato
421     direction   = direzione di attraversamento dell'evento
422
423 // Controllo esplosione numerica
424 Se almeno un elemento di Y e' NaN oppure Inf allora
425   value <- 0
426   isterminal <- 1
427   direction <- 0
428   Uscire dalla funzione
429 Fine se
430
431 // Controllo crescita oltre MAXPOP
432 Se tutte le componenti di Y < MAXPOP allora
433   value <- 1 // continua
434 Altrimenti
435   value <- 0 // stop
436 Fine se
437
438 isterminal <- 1
439 direction <- -1
440
441 Restituire (value, isterminal, direction)
442 Fine funzione
443
444
445 Funzione ternary(cond, a, b)
446   Input:
447     cond = condizione booleana
448     a    = valore da restituire se cond e' vera
449     b    = valore da restituire se cond e' falsa
450   Output:
451     out = risultato selezionato
452
453 Se cond e' vera allora
454   out <- a
455 Altrimenti
456   out <- b
457 Fine se
458
459 Restituire out
460 Fine funzione

```

Listing B.32. Pseudocodice di "onde_viaggianti_inf.m"

B.4 Caso di presenza di virus oncolitici con ostacolo all'infiltrazione immunitaria

Modello computazionale ibrido

```

1  INIZIALIZZA i parametri numerici:
2      theta_1 = coefficiente diffusione cellule U
3      theta_2 = coefficiente diffusione cellule I
4      theta_T = coefficiente diffusione cellule T
5      nu      = coefficiente chemiotassi
6      Dc_ag   = coefficiente diffusione chemochina
7
8      T       = tempo simulazione (in passi temporali)
9      griglia = numero di nodi spaziali
10     griglia_uninf = larghezza (in nodi) della zona con cellule non infette
11     griglia_inf  = larghezza (in nodi) della zona con cellule infette
12     n_uninf    = numero cellule non infette per nodo
13     n_inf      = numero cellule infette per nodo
14
15  INIZIALIZZA le variabili di stato come matrici 2D di zeri:
16      U       = cellule non infette
17      I       = cellule infette
18      Tcell   = cellule T (immunitarie)
19      c       = concentrazione chemochina
20      vessel  = vettore dei vasi (tutti presenti)
21      mask    = maschera di inflow (solo una certa percentuale sinistra del dominio)
22
23  INIZIALIZZA condizioni iniziali:
24      In una regione centrale:
25          imposta U a n_uninf
26          imposta I a n_inf
27          Il resto del dominio e' zero
28
29  Copia le condizioni iniziali in variabili temporanee:
30      U_temp, I_temp, Tc_temp, c_temp
31
32  CICLO principale nel tempo:
33      per i da 2 a T+1:
34          P = U_temp + I_temp // pressione totale
35
36      Diffusione/spostamento:
37          U_temp = diffusione smorzata di U_temp con theta_1
38          I_temp = diffusione smorzata di I_temp con theta_2
39          Tc_temp = diffusione + chemiotassi + ostacoli delle cellule T con theta_T, nu,
40          c_temp, P, etc.
41
42      Nascita e morte sotto pressione:
43          U_temp = crescita e morte di U con pressione P
44          I_temp = crescita e morte di I con pressione P
45          Tc_temp = morte delle cellule T con pressione P
46
47      Inflow di cellule T nella regione mascherata:
48          Tc_temp = inflow proporzionale al numero di I_temp
49
50      Infezione:
51          [U_temp, I_temp] = infezione fra U e I
52
53      Uccisione da parte delle cellule T:
54          U_temp = uccisione U da Tc
55          I_temp = uccisione I da Tc
56
57      Dinamica chemochina:
58          c_temp = diffusione chemochina + produzione da I + degrado da U
59
60      Controllo NaN:
61          se U_temp, I_temp o Tc_temp contiene NaN:
62              stampa indice i

```

```

63     Se il tempo e' intero (t = (i-1)*tau):
64         Salva U_temp, I_temp, Tc_temp, c_temp nei rispettivi array
65         Mostra grafico:
66             subplot 1: U e I
67             subplot 2: Tc

```

Listing B.33. Pseudocodice di "c_agents_immune_oned.m"

```

1 CANCELLA tutte le variabili esistenti
2
3 CARICA i parametri da: c_parametersImmuneOned
4
5 IMPOSTA parametri generali:
6     L          = lunghezza dominio spaziale
7     T_pde      = durata simulazione PDE
8     maxit     = numero di iterazioni
9     delta      = passo spaziale per modello ad agenti
10    tau        = passo temporale per modello ad agenti
11    dx, dt    = risoluzioni spaziale e temporale per PDE
12    cell_uninf = larghezza iniziale area non infetta (da Ru)
13    cell_inf   = larghezza iniziale area infetta (da Ri)
14    h_uninf    = densita' iniziale cellule non infette
15    h_inf      = densita' iniziale cellule infette
16
17 DEFINISCI dominio spaziale:
18     space = intervallo [-L, L]
19
20 MODIFICA alcuni parametri di simulazione:
21     chiT = chiT / 10
22     zU   = zU / 2
23     zI   = zI / 2
24     q    = q / 5
25     S_z  = 0.05
26     w_max = una certa percentuale di K
27
28 AVVIO SIMULAZIONE PDE
29     Avvia timer
30     ESEGUE script: c_pde_immune_oned
31     Salva tempo di esecuzione: time_pde
32
33 AVVIO SIMULAZIONE AD AGENTI
34     Avvia timer
35     Imposta seed per generatore casuale
36     ESEGUE script: c_agents_immune_oned
37     Salva tempo di esecuzione: time_agents
38
39 SALVA risultati per visualizzazione:
40     U_plot    = U
41     I_plot    = I
42     Tcell_plot = Tcell
43     c_plot    = c
44
45 CREAZIONE VIDEO DELLA SIMULAZIONE
46     Crea nuova figura
47     Inizializza oggetto video con nome 'video' e frame rate 4
48     ESEGUE script: c_video_oned_immune (per generare frame e salvare video)
49
50 GRAFICI DEI RISULTATI
51     Crea nuova figura
52     Calcola somme totali delle variabili discrete:
53         U_sum = somma di U nel tempo
54         I_sum = somma di I nel tempo
55         T_sum = somma di Tcell nel tempo
56     Calcola somme totali delle variabili PDE:
57         u1_sum = somma nel tempo di u1 (non infette)
58         u2_sum = somma nel tempo di u2 (infette)
59         u3_sum = somma nel tempo di u3 (immunitarie)
60
61 TRACCIA GRAFICI:

```

```

62     - Uninfected (U_sum)
63     - Infected (I_sum)
64     - Total (U+I)
65     - Immune (T_sum)
66     - PDE curves (u1_sum, u2_sum, u3_sum)

67
68 IMPOSTA asse x: da 0 a T_pde
69 IMPOSTA asse y: da 0 al massimo valore totale (u1_sum + u2_sum)
70 AGGIUNGI legenda
71
72 FINE SCRIPT

```

Listing B.34. Pseudocodice di "c_main_immune_oned.m"

```

1  IMPOSTA parametri di crescita cellulare:
2      p = tasso di proliferazione delle cellule non infette (log(2)/37 ore)
3      q = tasso di morte delle cellule infette (1/24 ore)
4
5  IMPOSTA parametri di infezione virale:
6      alpha = numero di virus rilasciati da una cellula infetta
7      beta = tasso di infezione:
8          calcolato come: (valore da Friedman et al.) * alpha / 24
9
10 CALCOLA coefficienti di diffusione per le cellule:
11     Du = diffusione cellule non infette (basato su stima empirica)
12     Di = stesso valore di Du per le cellule infette
13
14 IMPOSTA capacita' portante:
15     K = capacita' portante del tessuto (numero massimo di cellule per nodo)
16
17 IMPOSTA dimensioni iniziali delle regioni:
18     Ru = raggio iniziale della regione non infetta (in mm)
19     Ri = raggio iniziale della regione infetta (in mm)
20
21 NORMALIZZA beta per il numero massimo di cellule:
22     beta = beta * 1e6 / K
23
24 IMPOSTA parametri della chemochina:
25     Dc = coefficiente di diffusione della chemochina (da MCK04)
26     qc = tasso di decadimento della chemochina (da Emma)
27     cstar = soglia caratteristica della chemochina ( $5^{(1/3)}$ )
28     alphac = tasso di produzione massimo della chemochina per cellula (scalato su K)
29     gammac = tasso di degradazione chemochina (alphac / 50)
30
31 IMPOSTA parametri per le cellule immunitarie T:
32     qT = tasso di morte delle cellule T (0.18/24)
33     alphaz = coefficiente per inflow delle cellule T (qT / 50)
34
35     zU, zI = tassi di uccisione delle cellule (non infette e infette) da parte delle T
36         = 10 / (K * 10)
37
38     DT = coefficiente di diffusione delle cellule T (0.0023)
39         (valore derivato da considerazioni microscopiche)
40
41     chiT = coefficiente di chemiotassi per le cellule T (1.65)
42
43 IMPOSTA soglia per la mobilita' delle cellule T:
44     w_max = una certa percentuale di K
45         // oltre questa densita' tumorale, le cellule T non si muovono

```

Listing B.35. Pseudocodice di "c_parameters_immune_oned.m"

```

1  CALCOLA il numero totale di passi temporali:
2      T = T_pde / dt
3
4  DEFINISCI dominio spaziale:
5      x = vettore spaziale da -L a L con passo dx
6      Nx = numero di intervalli spaziali

```

```

7 NORMALIZZA coefficiente di diffusione rispetto alla capacita' portante:
8   D = Du / K
9
10 CALCOLA estensione spaziale delle regioni iniziali:
11   Nx_u = larghezza in punti della regione con cellule non infette
12   Nx_i = larghezza in punti della regione con cellule infette
13
14 INIZIALIZZA matrici di stato nel tempo:
15   u1 = cellule non infette (u)
16   u2 = cellule infette (i)
17   u3 = cellule T (z)
18   u4 = chemochina (c)
19
20 IMPOSTA condizioni iniziali:
21   u = profilo iniziale di cellule non infette (piatto al centro)
22   i = profilo iniziale di cellule infette (piatto al centro)
23   z = cellule T inizialmente assenti
24   c = chemochina inizialmente assente
25
26   Salva le condizioni iniziali nelle matrici u1, u2, u3, u4
27
28 CICLO TEMPORALE PRINCIPALE:
29   per k = 1 a T
30
31     rho = u + i      // densita' totale
32
33     --- DIFFUSIONE ---
34     Aggiorna u (non infette) con diffusione standard
35     Aggiorna i (infette) con diffusione standard
36     Aggiorna c (chemochina) con diffusione standard
37     Applica condizioni al bordo (Neumann): du/dx = 0
38
39     --- CHEMOTASSI E DIFFUSIONE per z (cellule T) ---
40     Calcola il gradiente della chemochina
41     Calcola flusso chemotattico Fz (movimento verso concentrazione)
42     Aggiorna z con flusso netto e diffusione
43
44     --- REAZIONI BIOLOGICHE ---
45     Aggiorna u:
46       crescita logistica
47       infezione da parte di i
48       uccisione da parte di z
49
50     Aggiorna i:
51       infezione
52       morte naturale
53       uccisione da parte di z
54
55     Aggiorna z:
56       morte
57       inflow (basato sulla somma di i)
58
59     Aggiorna c:
60       produzione da i e u (con saturazione)
61       degradazione
62
63     --- (Opzionale) INFLOW da vasi ---
64     // riga commentata
65
66     --- SALVA E PLOTTA se il tempo e' intero ---
67     se k*dt e' intero:
68       Salva u, i, z, c in u1, u2, u3, u4 al tempo corrente
69       Mostra grafici:
70         subplot 1: u, i, c (amplificata)
71         subplot 2: z, c (amplificata)
72
73 FINE CICLO TEMPORALE
74
75

```

```

76 CREA vettore temporale t = 0:T_pde
77
78 TRASPONI matrici per coerenza (righe = tempo, colonne = spazio):
79     u1 = u1',
80     u2 = u2',
81     u3 = u3',
82     u4 = u4'

```

Listing B.36. Pseudocodice di "c_pde_immune_oned.m"

```

1 APRI il file video 'vid' per scrittura
2
3 CALCOLA parametri di diffusione scalati:
4     theta_1 = 2 * Du * tau / delta
5     theta_2 = 2 * Di * tau / delta
6
7 DEFINISCI estremi dell'asse Y per il grafico:
8     minAx = 0
9     maxAx = K
10
11 CALCOLA numero di nodi spaziali nel modello agent-based:
12     griglia = L / delta // deve essere pari
13
14 CALCOLA velocita' teoriche di propagazione del fronte:
15     vu = sqrt(Du * p / 2) // fronte non infetto
16     vi = sqrt(Di * (beta*K - q) / 2) // fronte infetto
17
18 CICLO SUI FRAME VIDEO, ogni 10 step temporali:
19     per i da 1 a T_pde+1 con passo 10:
20         PULISCI la figura
21
22         --- PLOT NON INFETTI ---
23         Traccia curva agent-based: U_plot(:,i) (scala densita' per delta)
24         Traccia curva PDE: u1(i,:) in tratteggio
25         Traccia soglia orizzontale: y = q / beta
26         Traccia posizioni teoriche del fronte di U:
27             x = L/2 + Ru + (i-1)*vu
28             x = L/2 - Ru - (i-1)*vu
29
30         --- PLOT INFETTI ---
31         Traccia curva totale agent-based: U + I
32         Traccia curva agent-based: I_plot(:,i)
33         Traccia curva PDE: u2(i,:) in tratteggio
34         Traccia soglia orizzontale teorica: y = p*(beta*K - q) / [beta*(beta*K + p)]
35
36     IMPOSTA limiti assi: [0, griglia*delta, minAx, maxAx]
37
38     AGGIUNGI titolo con parametri chiave:
39         q, beta, theta_2, delta, tau
40
41     AGGIUNGI legenda: 'Agenti', 'PDE'
42
43     CREA il frame video dalla figura corrente
44     SCRIVI il frame nel file video
45
46 CHIUDI il file video

```

Listing B.37. Pseudocodice di "video.m"

```

1 APRI il file video 'vid' per scrittura
2
3 DEFINISCI intervallo verticale dei grafici:
4     minAx = 0
5     maxAx = K
6
7 CICLO TEMPORALE per creare i frame del video (ogni 10 unita' di tempo):
8     per i = 1 a T_pde+1 con passo 10:
9         PULISCI la figura

```

```

10      AGGIUNGI titolo globale:
11          'ti=(i0-1)0h'
12
13      --- SUBPLOT 1: Cellule infette e non infette ---
14      Traccia curve agent-based:
15          - U_plot(:,i) (cellule non infette, scalate per delta)
16          - I_plot(:,i) (cellule infette, scalate per delta)
17      Traccia curve PDE corrispondenti:
18          - u1(i,:) (non infette, linea tratteggiata nera)
19          - u2(i,:) (infette, linea tratteggiata nera)
20
21      --- SUBPLOT 2: Cellule immunitarie e chemochina ---
22      Traccia curve agent-based:
23          - Tcell_plot(:,i) (cellule T, scalate per delta)
24          - c_plot(:,i)/10 (chemochina, scalata per visualizzazione)
25      Traccia curve PDE corrispondenti:
26          - u3(i,:) (cellule T, linea tratteggiata nera)
27          - u4(i,:)!/10 (chemochina, scalata, tratteggiata nera)
28
29      Traccia anche la chemochina non scalata (ridondante ma inclusa nel codice):
30          - c_plot(:,i) (chemochina agent-based)
31          - u4(i,:) (chemochina PDE, linea nera)
32
33      CREA frame dalla figura
34      SCRIVI il frame nel file video
35
36      CHIUDI il file video
37

```

Listing B.38. Pseudocodice di "c_video_oned_immune.m"

```

1  FUNZIONE dinamicac_unod(c, D, I, alphac, U, gammac, cstar, qc)
2      // INPUT:
3      // c : vettore colonna della concentrazione attuale di chemochina
4      // D : coefficiente di diffusione
5      // I : vettore densita' cellule infette
6      // alphac : coefficiente produzione chemochina da I
7      // U : vettore densita' cellule non infette
8      // gammac : coefficiente produzione chemochina da U
9      // cstar : valore massimo di saturazione della chemochina
10     // qc : coefficiente di decadimento della chemochina
11
12     // Calcola i vicini a destra e sinistra per ogni punto (condizioni Neumann omogenee
13     // implicite)
14     c_right = shift di c verso sinistra (ultimo elemento = 0)
15     c_left = shift di c verso destra (primo elemento = 0)
16
17     // AGGIORNA la concentrazione di chemochina:
18     // - diffusione (discretizzazione del Laplaciano)
19     // - produzione (da I e U, modulata da saturazione: cstar - c)
20     // - decadimento (proporzionale a c)
21     c = c + D * (c_left + c_right - 2 * c)
22         + (alphac * I + gammac * U) .* (cstar - c)
23         - qc * c
24
25     // Condizioni al bordo (Neumann): copia valori interni sui bordi
26     c(1) = c(2)
27     c(end) = c(end - 1)
28
29     RESTITUISCI c aggiornato

```

Listing B.39. Pseudocodice di "dinamicac_unod.m"

```

1  FUNZIONE [U, I] = infezione_dued(U, I, beta)
2
3      // INPUT:
4      // U : vettore (o matrice) di celle non infette (valori interi maggiori od uguali a
        0)

```

```

5 // I      : vettore (o matrice) di celle infette (valori interi maggiori od uguali a 0)
6 // beta   : tasso di infezione (probabilita' per unita' infetta)
7
8 // IMPOSTA il valore massimo di probabilita'
9 prob_max = 1
10
11 // CALCOLA la probabilita' effettiva di infezione in ogni nodo
12 // (limitata a prob_max = 1)
13 p_infection = min(prob_max, beta * I)
14
15 // PER OGNI NODO:
16 // Simula quante cellule non infette si infettano
17 // usando una distribuzione binomiale (U tentativi con probabilita' p_infection)
18 A = estrai valore binomiale per ogni elemento: Bin(U, p_infection)
19
20 // AGGIORNA le popolazioni:
21 U = U - A // rimuovi le cellule non infette che sono state infette
22 I = I + A // aggiungi le stesse cellule agli infetti
23
24 RESTITUISCI U e I aggiornati

```

Listing B.40. Pseudocodice di "infezione_dued.m"

```
1 % identico a quello riportato in B.24
```

Listing B.41. Pseudocodice di "inflow_masked.m"

```
1 % identico a quelli riportati in B.13 e B.25
```

Listing B.42. Pseudocodice di "nascitamorte_pressione.m"

```

1 FUNZIONE w = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(v, c, P, theta, chi, cmax, w_max)
2
3 // INPUT:
4 // v      : vettore della densita' di cellule T
5 // c      : vettore del campo di chemoattrattante
6 // P      : densita' totale tumorale (non infette + infette) => ostacolo
7 // theta  : coefficiente di diffusione base
8 // chi    : coefficiente di chemotassi
9 // cmax   : scala di normalizzazione per chemotassi
10 // w_max  : soglia oltre cui il movimento si blocca (ostacolo)
11
12 n = lunghezza di v
13 w = vettore zero di dimensione n (output: nuova distribuzione delle cellule T)
14
15 // CALCOLO MOBILITA' LOCALE
16 densita = P
17 mobilita = max(0, 1 - densita / w_max)
18 // Se la densita' supera w_max, la mobilita' diventa 0
19
20 // MOVIMENTO INTERNO (celle da 2 a n-1)
21 theta_eff = theta * mobilita[2 ... n-1] // diffusione adattata localmente
22 chi_eff = chi * mobilita[2 ... n-1] // chemotassi adattata localmente
23
24 // Calcolo probabilita' di movimento a sinistra, centro e destra
25 prob_s = theta_eff / 2 + chi_eff * max(c[i-1] - c[i], 0) / (2 * cmax)
26 prob_d = theta_eff / 2 + chi_eff * max(c[i+1] - c[i], 0) / (2 * cmax)
27 prob_c = 1 - prob_s - prob_d // resta al centro
28
29 // ESTRAZIONE MULTINOMIALE (movimento stocastico)
30 per ogni cella interna (i = 2 a n-1):
31     esegui campionamento multinomiale su v[i] con probabilita' [prob_s[i], prob_c[i],
32             prob_d[i]]
33     distribuisci le cellule in w[i-1], w[i], w[i+1]
34
35 // BORDO SINISTRO (i = 1)
36 calcola theta_edge e chi_edge con mobilita[1]

```

```

36     calcola:
37         p_dx = diffusione + chemotassi verso destra
38         p_cx = 1 - p_dx
39     esegui multinomiale su v[1] con [p_cx, p_dx]
40     aggiorna w[1] e w[2] di conseguenza
41
42 // BORDO DESTRO (i = n)
43 calcola theta_edge e chi_edge con mobilita[n]
44 calcola:
45     p_sx = diffusione + chemotassi verso sinistra
46     p_dx = 1 - p_sx
47 esegui multinomiale su v[n] con [p_sx, p_dx]
48 aggiorna w[n-1] e w[n] di conseguenza
49
50 RESTITUISCI w (nuova distribuzione delle cellule T)

```

Listing B.43. Pseudocodice di "passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m"

```
1 % identico a quelli riportati in B.15 e B.27
```

Listing B.44. Pseudocodice di "passeggiata_unod_smorzata.m"

```
1 % identico a quelli riportati in B.16 e B.28
```

Listing B.45. Pseudocodice di "T_kill.m"

B.5 Caso infezione con ostacolo e movimento cellulare dovuto a pressione

Modello computazionale ibrido

```

1 INIZIALIZZA parametri numerici:
2     theta_1 = 2*Du*tau/delta^2
3     theta_2 = 2*Di*tau/delta^2
4     theta_T = 2*DT*tau/delta^2
5     nu      = 2*chiT*tau*cstar/delta^2
6     Dc_ag   = Dc*tau/delta^2
7
8     T       = T_pde / tau
9     griglia = L / delta          # numero di punti di griglia (pari)
10    griglia_uninf = cell_uninf / delta      # punti con cellule non infette
11    griglia_inf = cell_inf / delta        # punti con cellule infette
12    n_uninf = h_uninf * delta
13    n_inf   = h_inf * delta
14
15 INIZIALIZZA matrici di stato (dimensione: [2*griglia+1 , T_pde+1]):
16     U      = 0 # cellule tumorali non infette
17     I      = 0 # cellule tumorali infette
18     Tcell = 0 # cellule immuni
19     c      = 0 # chemoattrattante
20
21 INIZIALIZZA vessel = 1 (colonna di dimensione 2*griglia+1)
22
23 COSTRUISCI maschera inflow:
24     mask = 0
25     imposta a 1 il 40% sinistro del dominio
26
27 CONDIZIONI INIZIALI:
28     U(:,1) = distribuzione con n_uninf centrato nella griglia
29     I(:,1) = distribuzione con n_inf centrato nella griglia
30     U_temp = U(:,1)
31     I_temp = I(:,1)
32     Tc_temp = Tcell(:,1)
33     c_temp = c(:,1)
34

```

```

35 | CICLO TEMPORALE per i = 2 -> T+1:
36 |   CALCOLA pressione tumorale:
37 |   P = min(K, U_temp + I_temp)
38 |
39 | --- MIGRAZIONE TUMORALE A PRESSIONE ---
40 |   U_temp = passeggiata_unod_pressione(U_temp, P, theta_1, K)
41 |   I_temp = passeggiata_unod_pressione(I_temp, P, theta_2, K)
42 |
43 | --- MOVIMENTO CELLULE IMMUNI (chemotassi + ostacolo) ---
44 |   Tc_temp = passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle(
45 |             Tc_temp, c_temp, P, theta_T, nu, cstar, w_max)
46 |
47 | --- NASCITA / MORTE ---
48 |   U_temp = nascitamorte_pressione(U_temp, P, K*delta, p*tau, 0)
49 |   I_temp = nascitamorte_pressione(I_temp, P, K*delta, 0, q*tau)
50 |   Tc_temp = nascitamorte_pressione(Tc_temp, P, K*delta, 0, qT*tau)
51 |
52 | --- INFLOW IMMUNE condizionato alla maschera ---
53 |   Tc_temp = inflow_masked(
54 |             Tc_temp, alphaz * sum(I_temp) * delta * tau, vessel, mask)
55 |
56 | --- INFEZIONE ---
57 |   (U_temp, I_temp) = infezione_dued(U_temp, I_temp, beta*tau/delta)
58 |
59 | --- KILLING IMMUNE ---
60 |   U_temp = T_kill(U_temp, Tc_temp, min(1, zU*tau/delta))
61 |   I_temp = T_kill(I_temp, Tc_temp, min(1, zI*tau/delta))
62 |
63 | --- CHEMOATTRATTANTE ---
64 |   c_temp = dinamicac_unod(
65 |             c_temp, Dc_ag, I_temp, alphac*tau/delta,
66 |             U_temp, gammac*tau/delta, cstar, qc*tau)
67 |
68 | CONTROLLO stabilita':
69 |   se U_temp, I_temp o Tc_temp contengono NaN:
70 |     stampa indice temporale i
71 |
72 | SALVATAGGIO risultati:
73 |   t = (i-1)*tau
74 |   se t e' intero:
75 |     memorizza U(:,t+1) = U_temp
76 |     I(:,t+1) = I_temp
77 |     Tcell(:,t+1) = Tc_temp
78 |     c(:,t+1) = c_temp
79 |
80 | grafico 1:
81 |   subplot 1: curve U_temp/delta e I_temp/delta
82 |   subplot 2: curva Tc_temp/delta
83 | FINE CICLO

```

Listing B.46. Pseudocodice di "c_agents_immune_oned.m"

```

1 % come in B.34

```

Listing B.47. Pseudocodice di "c_main_immune_oned.m"

```

1 % come in B.35

```

Listing B.48. Pseudocodice di "c_parameters_immune_oned.m"

```

1 INIZIALIZZA parametri:
2   T = T_pde / dt
3   dominio spaziale x = [-L : dx : L]
4   Nx = 2*L / dx          # numero punti spaziali
5
6   Nx_u = 2*Ru / dx      # estensione iniziale cellule non infette
7   Nx_i = 2*Ri / dx      # estensione iniziale cellule infette

```

```

8
9 INIZIALIZZA matrici di stato (dimensione [Nx+1 , T_pde+1]):
10    u1 = 0 # non infette
11    u2 = 0 # infette
12    u3 = 0 # immuni
13    u4 = 0 # chemoattrattante
14
15 CONDIZIONI INIZIALI:
16    u = distribuzione centrata con altezza h_uninf e ampiezza Nx_u
17    i = distribuzione centrata con altezza h_inf e ampiezza Nx_i
18    z = 0
19    c = 0
20
21    u1(:,1) = u
22    u2(:,1) = i
23    u3(:,1) = z
24    u4(:,1) = c
25
26 CICLO TEMPORALE per k = 1 -> T:
27    rho = u + i # densita' tumorale totale
28
29    --- DIFFUSIONE TUMORALE (upwind pressure-driven) ---
30    u = update_tumor_pde_pressure(u, Du, K, p, dt, dx)
31    i = update_tumor_pde_pressure(i, Di, K, 0, dt, dx)
32
33    --- DIFFUSIONE CHEMOATTRATTANTE ---
34    vicino_destra = c spostato a destra
35    vicino_sinistra = c spostato a sinistra
36    c = c + Dc*(vicino_sinistra + vicino_destra - 2*c) * dt / dx^2
37    condizioni al bordo: c(1)=c(2), c(Nx+1)=c(Nx)
38
39    --- MOVIMENTO IMMUNE (chemotassi upwind + diffusione) ---
40    c_destra = c spostato a destra
41    z_destra = z spostato a destra
42    w = chiT * (c_destra - c) / dx
43    Fz = max(w,0)*z - max(-w,0)*z_destra - DT*(z_destra - z)/dx
44    z = z + (dt/dx) * ( [0;Fz(1:Nx)] - [Fz(1:Nx);0] )
45
46    --- REAZIONI ---
47    u = u + dt * ( -beta*u*i - zU*u*z )
48    i = i + dt * ( beta*u*i - q*i - zI*i*z )
49    z = z + dt * ( -qT*z + alphaz*sum(i)*dx )
50    c = c + dt * ( alphac*i + gammac*u)*(cstar-c) - qc*c )
51
52    --- SALVATAGGIO + GRAFICI ---
53    se (k e' multiplo di 1/dt):
54        u1(:,k*dt+1) = u
55        u2(:,k*dt+1) = i
56        u3(:,k*dt+1) = z
57        u4(:,k*dt+1) = c
58
59        figura:
60            subplot(1,2,1): traccia u, i, c*200
61            subplot(1,2,2): traccia z, c*10
62
63 FINE CICLO
64
65 POST-PROCESSING:
66    t = 0 : T_pde
67    trasponi matrici u1, u2, u3, u4

```

Listing B.49. Pseudocodice di "c_pde_immune_oned.m"

```
1 % come in B.37
```

Listing B.50. Pseudocodice di "c_video.m"

```
1 % come in B.38
```

Listing B.51. Pseudocodice di "c_video_oned_immune.m"

```
1 % come in B.39
```

Listing B.52. Pseudocodice di "dinamicac_unod.m"

```
1 % come in B.40
```

Listing B.53. Pseudocodice di "infezione_dued.m"

```
1 % come in B.24 e B.41
```

Listing B.54. Pseudocodice di "inflow_masked.m"

```
1 % come in B.13, B.25 e B.42
```

Listing B.55. Pseudocodice di "nascitamorte_pressione.m"

```
1 % come in B.43
```

Listing B.56. Pseudocodice di "passeggiata_unod_chemotaxisdiffusion_obstacle.m"

```

1 FUNZIONE passeggiata_unod_pressione(v, P, theta, K):
2
3     INPUT:
4         v      = vettore popolazione (lunghezza n)
5         P      = pressione locale (stessa dimensione di v)
6         theta = probabilita' massima di moto
7         K      = capacita' portante (carrying capacity)
8
9     PASSI:
10
11    1. n = lunghezza(v)
12    2. Limita pressione: P = min(P, K)
13
14    3. Calcola probabilita' di spostamento:
15        prob_s = theta * max(P(2:n-1) - P(1:n-2), 0) / (2*K)    # verso sinistra
16        prob_d = theta * max(P(2:n-1) - P(3:n), 0)      / (2*K)    # verso destra
17
18    4. Per ogni cella intermedia (2 ... n-1):
19        - Simula transizioni multinomiali:
20            b = multinomial(v(j), [prob_s, 1 - prob_s - prob_d, prob_d])
21            - b(:,1) = quota che si sposta a sinistra
22            - b(:,2) = quota che resta ferma
23            - b(:,3) = quota che si sposta a destra
24
25    5. Ricostruisci nuovo vettore popolazione w:
26        w = [b(:,1); 0; 0] + [0; b(:,2); 0] + [0; 0; b(:,3)]
27
28    6. Gestione bordi (condizioni riflettenti):
29        - all'estremo sinistro:
30            a = binomiale(v(1), theta * max(P(1)-P(2),0)/(2*K))
31            w(1) = w(1) + v(1) - a
32            w(2) = w(2) + a
33
34        - all'estremo destro:
35            a = binomiale(v(n), theta * max(P(n)-P(n-1),0)/(2*K))
36            w(n) = w(n) + v(n) - a
37            w(n-1) = w(n-1) + a
38
39    OUTPUT:
40        w = nuovo vettore popolazione dopo la passeggiata
41
42 FINE FUNZIONE

```

Listing B.57. Pseudocodice di "passeggiata_unod_pressione.m"

```
1 % come in B.16, B.28 e B.45
```

Listing B.58. Pseudocodice di "T_kill.m"

```

1 FUNZIONE update_tumor_pde_pressure(u, D, K, p, dt, dx):
2
3     INPUT:
4         u = densita' tumorale (vettore di lunghezza Nx+1)
5         D = coefficiente di diffusione
6         K = capacita' portante
7         p = tasso di proliferazione
8         dt = passo temporale
9         dx = passo spaziale
10
11    PASSI:
12
13    1. Nx = lunghezza(u) - 1
14
15    2. Calcola vicini:
16        u_destra = [u(2 : end); 0]
17        u_sinistra = [0; u(1 : end-1)]
18
19    3. Calcola flusso diffusivo (upwind con pressione):
20        Fu = -D * (u_destra - u) / dx
21
22    4. Aggiorna densita' tramite divergenza dei flussi:
23        u = u + (dt/dx) * ( [0; Fu(1:Nx)] - [Fu(1:Nx); 0] )
24
25    5. Termini di reazione (crescita logistica sotto pressione):
26        rho = u
27        u = u + dt * ( p * (1 - rho/K) .* u )
28
29    6. Condizioni al bordo (Neumann, no-flux):
30        u(1) = u(2)
31        u(end) = u(end-1)
32
33    OUTPUT:
34        u = densita' tumorale aggiornata
35
36 FINE FUNZIONE

```

Listing B.59. Pseudocodice di "update_tumor_pde_pressure.m"

Appendice C

Dettagli tecnici e precisazioni relativi le implementazioni MATLAB

Parametro	Valore	Unità	Descrizione
p	1	giorno ⁻¹	Tasso di proliferazione tumorale
K	1	milioni di cellule	Capacità portante totale del tessuto per le cellule tumorali
ζ	1	giorno ⁻¹	Tasso di eliminazione tumorale da parte del sistema immunitario
q_z	1	giorno ⁻¹	Tasso di decadimento delle cellule immunitarie
S_z	0.5 / 1.5	milioni di cellule / giorno	Sorgente costante di cellule immunitarie (sotto e sopra la soglia critica $S_z^* = 1$)

Tabella C.1. Parametri comuni utilizzati in tutti gli script ODE (assenza virus oncolitici).

Parametro	Valore	Unità	Descrizione
D_u	0.01	mm ² /giorno	Coefficiente di diffusione delle cellule tumorali
D_z	0.05	mm ² /giorno	Coefficiente di diffusione delle cellule immunitarie
L	100	mm	Semiestensione del dominio spaziale $x \in [-L, L]$
N	400	–	Numero di punti della griglia spaziale
dx	≈ 0.5	mm	Passo spaziale: $dx = \frac{2L}{N}$
dt	0.1	giorni	Passo temporale
T	1000	giorni	Tempo finale della simulazione

Tabella C.2. Parametri aggiuntivi utilizzati nella simulazione PDE con onde viaggianti (assenza virus oncolitici).

Variabile	Valore iniziale	Unità	Descrizione
$u(0)$	0.1 – 0.9	milioni di cellule (ODE) milioni di cellule/mm (PDE)	Popolazione tumorale iniziale
$z(0)$	0.1 – 1.0 oppure S_z/q_z	milioni di cellule (ODE) milioni di cellule/mm (PDE)	Popolazione immunitaria iniziale

Tabella C.3. Condizioni iniziali utilizzate nelle simulazioni ODE e PDE (assenza virus oncolitici).

Tabella C.4. Parametri numerici utilizzati nel modello ibrido senza infezione.

Parametro	Valore	Unità di misura	Descrizione
p	$\log(2)/37 \approx 0.0187$	h^{-1}	Tasso proliferazione cellule tumorali ¹
D_u	$((6.2 - 2.6)/2/40/24)^2/p$	mm^2/h	Coefficiente diffusione cellule tumorali ²
K	1.0×10^4	cell/mm	Capacità portante ³
R_u	2.6	mm	Raggio iniziale regione di cellule ⁴
D_ϕ	$0.8/24 \approx 0.0333$	mm^2/h	Diffusione del chemoattrattante
q_ϕ	$2/24 \approx 0.0833$	h^{-1}	Tasso decadimento chemoattrattante
ϕ^*	$5^{1/3} \approx 1.71$	(a.u.) ⁵	Soglia saturazione chemoattrattante
γ_ϕ	$\alpha_\phi/50 = 5 \times 10^{-6}$	$\text{h}^{-1} \text{ cell}^{-1}$	Produzione residua chemoattrattante ⁶
q_z	$0.18/24 \approx 0.0075$	h^{-1}	Tasso di morte cellule T
z_U	$10/(10K) = 1 \times 10^{-4}$	$\text{h}^{-1} \text{ cell}^{-1}$	Tasso uccisione cellule non infette ⁷
D_z	0.0023	mm^2/h	Diffusione cellule T
χ	1.65	$\text{mm}^2/(\text{h} \cdot \text{a.u.})$ ⁸	Sensibilità chemotattica delle cellule T
w_{\max}	$0.4K = 4000$ ⁹	cell/mm	Soglia di densità tumorale ^{10 11}
L	10	mm	Semi-lunghezza dominio spaziale ¹²
T_{pde}	1000	h	Orizzonte temporale di simulazione
δ	0.05	mm	Passo spaziale modello ad agenti
τ	0.01	h	Passo temporale modello ad agenti
dx	0.05	mm	Passo spaziale modello PDE
dt	1×10^{-3}	h	Passo temporale modello PDE
h_{uninf}	$0.9K = 9000$	cell	Densità iniziale cellule non infette

Tabella C.5. Parametri e variabili del modello ODE virus–tumore–immunità utilizzati nelle simulazioni (diagrammi di biforcazione, traiettorie dinamiche, ritratti di fase). Tutti i valori numerici corrispondono allo *scenario base* adottato nei codici MATLAB; ove non specificato, le unità sono coerenti con una configurazione spaziale omogenea (sistema ODE).

Simbolo	Descrizione	Unità di misura	Valore base
$u(t)$	Cellule tumorali non infette	[cellule]	Variabile dinamica
$i(t)$	Cellule tumorali infette	[cellule]	Variabile dinamica
$z(t)$	Cellule immunitarie effettori	[cellule]	Variabile dinamica
K	Capacità portante tumore	[cellule]	10^4
p	Tasso di crescita intrinseco tumore	[1/h]	0.0187
q	Tasso di morte cellule infette	[1/h]	0.00834
q_z	Tasso di decadimento cellule immunitarie	[1/h]	0.0075
α	Tasso di reclutamento immunitario ¹³	[1/h]	0.05
β	Tasso di infezione virale ¹⁴	[1/h]	0.03
ζ	Tasso di citotossicità immunitaria ¹⁵	[1/h]	0.5
S_z	Sorgente basale di cellule immunitarie	[cellule/h]	0.05
$E1$	Equilibrio 1 (assenza di tumore)	[cellule]	$(0,0, S_z/q_z)$
$E2$	Equilibrio 2 (solo tumore non infetto)	[cellule]	$\left(K - \frac{\zeta S_z}{pq_z}, 0, \frac{S_z}{q_z}\right)$
$E3$	Equilibrio 3 (infezione attiva)	[cellule]	Date da (7.5)

Tabella C.6. Parametri e variabili del modello reazione-diffusione virus-tumore-immunità (analisi di onde viaggianti). Tutti i valori numerici corrispondono allo *scenario base* adottato nei codici MATLAB per la simulazione 1D.

Simbolo	Descrizione	Unità di misura	Valore base
$u(x, t)$	Cellule tumorali non infette	[cellule/mm]	Variabile dinamica
$i(x, t)$	Cellule tumorali infette	[cellule/mm]	Variabile dinamica
$z(x, t)$	Cellule immunitarie effettori	[cellule/mm]	Variabile dinamica
K	Capacità portante tumore	[cellule/mm]	10^4
p	Tasso di crescita intrinseco tumore	[1/h]	0.0187
q	Tasso di morte cellule infette	[1/h]	0.00834
q_z	Tasso di decadimento cellule immunitarie	[1/h]	0.0075
α	Tasso di reclutamento immunitario ¹⁶	[1/h]	0.05
β	Tasso di infezione virale ¹⁷	[1/h]	0.03
ζ	Tasso di citotossicità immunitaria ¹⁸	[1/h]	0.5
S_z	Sorgente basale di cellule immunitarie	[cells/(mm* h)]	0.05
D_u	Coefficiente di diffusione ¹⁹	[mm ² /h]	0.001
D_i	Coefficiente di diffusione ²⁰	[mm ² /h]	0.001
D_z	Coefficiente di diffusione ²¹	[mm ² /h]	0.1
L	Lunghezza dominio spaziale	[mm]	200
N_x	Numero punti spaziali ²²	[–]	400
Δx	Passo spaziale (L/N_x)	[mm]	0.5
Δt	Passo temporale ²³	[h]	0.01
T_{\max}	Tempo finale di simulazione	[h]	2000
$u(x, 0)$	Condizione iniziale ²⁴	[cellule/mm]	K per $x > x_0$, 0 altrove
$i(x, 0)$	Condizione iniziale ²⁵	[cellule/mm]	> 0 per $x \approx 0$, 0 altrove
$z(x, 0)$	Condizione iniziale ²⁶	[cellule/mm]	S_z/q_z

Tabella C.7. Parametri numerici utilizzati nel modello ibrido con infezione.

Parametro	Valore	Unità di misura	Descrizione
p	$\log(2)/37 \approx 0.0187$	h^{-1}	Tasso proliferazione cellule tumorali ²⁷
q	$1/24 \approx 0.0417$	h^{-1}	Tasso di morte cellule tumorali infette
α	3500	virus/cell	Numero di virioni prodotti ²⁸
β	$7 \times 10^{-10} \cdot \alpha/24 \cdot 10^6/K$	$\text{mm}^2 \text{cell}^{-1} \text{h}^{-1}$	Probabilità di infezione virus-cellula ²⁹
D_u	$((6.2 - 2.6)/2/40/24)^2/p$	mm^2/h	Coefficiente diffusione cellule tumorali ³⁰
D_i	D_u	mm^2/h	Coefficiente diffusione cellule tumorali ³¹
K	1.0×10^4	cell/mm	Capacità portante ³²
R_u	2.6	mm	Raggio iniziale regione di cellule ³³
R_i	1.0	mm	Raggio iniziale regione di cellule infette
D_ϕ	$0.8/24 \approx 0.0333$	mm^2/h	Diffusione del chemoattrattante
q_ϕ	$2/24 \approx 0.0833$	h^{-1}	Tasso decadimento chemoattrattante
ϕ^*	$5^{1/3} \approx 1.71$	(a.u.) ³⁴	Soglia saturazione chemoattrattante
α_ϕ	$2.5/K = 2.5 \times 10^{-4}$	$\text{h}^{-1} \text{cell}^{-1}$	Produzione massima chemoattrattante ³⁵
γ_ϕ	$\alpha_\phi/50 = 5 \times 10^{-6}$	$\text{h}^{-1} \text{cell}^{-1}$	Produzione residua chemoattrattante ³⁶
q_z	$0.18/24 \approx 0.0075$	h^{-1}	Tasso di morte cellule T
α_z	$q_T/50 = 1.5 \times 10^{-4}$	$\text{h}^{-1} \text{cell}^{-1}$	Tasso di reclutamento cellule T ³⁷
z_U	$10/(10K) = 1 \times 10^{-4}$	$\text{h}^{-1} \text{cell}^{-1}$	Tasso uccisione cellule non infette ³⁸
z_I	$z_U = 1 \times 10^{-4}$	$\text{h}^{-1} \text{cell}^{-1}$	Tasso di uccisione cellule infette ³⁹
D_z	0.0023	mm^2/h	Diffusione cellule T
χ	1.65	$\text{mm}^2/(\text{h} \cdot \text{a.u.})$ ⁴⁰	Sensibilità chemotattica delle cellule T
w_{\max}	$0.4K = 4000$ ⁴¹	cell/mm	Soglia di densità tumorale ^{42 43}
L	10	mm	Semi-lunghezza dominio spaziale ⁴⁴
T_{pde}	1000	h	Orizzonte temporale di simulazione
δ	0.05	mm	Passo spaziale modello ad agenti
τ	0.01	h	Passo temporale modello ad agenti
dx	0.05	mm	Passo spaziale modello PDE
dt	1×10^{-3}	h	Passo temporale modello PDE
h_{uninf}	$0.9K = 9000$	cell	Densità iniziale cellule non infette
h_{inf}	$0.1K = 1000$	cell	Densità iniziale cellule infette

N.B. Nelle tabelle dei modelli ibridi 'cell' sta per "cellule".

Notes

¹non infette

²non infette

³densità cellulare massima

⁴non infette

⁵"arbitrary units" (unità arbitrarie)

⁶da cellule non infette

⁷da parte delle T

⁸"arbitrary units" (unità arbitrarie)

⁹oppure $0.2K$, $0.6K$, $0.8K$ a seconda dei casi

¹⁰oltre la quale le T non migrano

¹¹nel caso di ostacolo all'infiltrazione immunitaria

¹²dominio = $[-L, L]$

¹³indotto da infezione

¹⁴efficacia del virus

¹⁵kill effettori

¹⁶indotto dall'infezione

¹⁷efficacia del virus

¹⁸kill effettori

¹⁹cellule tumorali non infette

²⁰cellule tumorali infette

²¹cellule immunitarie

²²discretizzazione

- ²³di integrazione
²⁴tessuto tumorale non infetto
²⁵piccolo seme infettivo localizzato
²⁶livello basale immunitario
²⁷non infette
²⁸per cellula infetta
²⁹scalata con K
³⁰non infette
³¹infette
³²densità cellulare massima
³³non infette
³⁴“arbitrary units” (unità arbitrarie)
³⁵per cellula infetta
³⁶da cellule non infette
³⁷da cellule infette
³⁸da parte delle T
³⁹da parte delle T
⁴⁰“arbitrary units” (unità arbitrarie)
⁴¹oppure $0.2K$, $0.6K$, $0.8K$ a seconda dei casi
⁴²oltre la quale le T non migrano
⁴³nel caso di ostacolo all’infiltazione immunitaria
⁴⁴dominio = $[-L, L]$

Analisi di stabilità/instabilità ed onde viaggianti (assenza di virus oncolitici)

Note importanti sulle unità

- I valori sono *non dimensionalizzati*, ma le unità possono essere *reintrodotte coerentemente* con i dati biologici.
- Le grandezze tumorali e immunitarie sono espresse in *milioni di cellule*, dato realistico per modelli a mesoscala.
- Il tempo è espresso in *giorni*, scala tipica per modelli immunologici in oncologia.
- La lunghezza spaziale (solo nello script sulle onde) è espressa in *millimetri*, per riflettere la dimensione di un tessuto tumorale o l’area di diffusione locale.
- Nel sistema senza diffusione (solo in funzione del tempo), le quantità sono: $u(t)$ e $z(t)$ espressi in *milioni di cellule*, K espresso in *milioni di cellule* ed S_z espresso in $\frac{\text{milioni di cellule}}{\text{giorno}}$ in quanto qui non c’è densità spaziale ed è tutto integrato sul dominio.
- Quando introduciamo la variabile spaziale x , tutte le quantità diventano **densità per unità di spazio**, e quindi le unità cambiano: $u(x, t)$ e $z(x, t)$ sono espresse in $\frac{\text{milioni di cellule}}{\text{mm}}$, K è espresso in $\frac{\text{milioni di cellule}}{\text{mm}}$ ed S_z espresso in $\frac{\text{milioni di cellule}}{\text{giorno mm}}$

Grandezze normalizzate (nei primi 3 script ODE)

- Capacità portante $K = 1$**
 - Normalizzazione:** la popolazione tumorale $u(t)$ è stata espressa in unità relative alla capacità massima del tessuto.
 - Effetto:** il modello diventa più semplice da analizzare e simulare.
 - Interpretazione:** $u = 1$ significa che il tumore ha raggiunto il massimo sostenibile dal microambiente.
- Parametri cinematici impostati a 1 (p, q_z, ζ)**
 - (a) **Normalizzazione:** rispetto ai tempi caratteristici $\frac{1}{p}, \frac{1}{q_z}, \frac{1}{\zeta}$.
 - (b) **Effetto:** si scala il tempo in modo da rendere questi eventi confrontabili e non arbitrari.

Modelli ibridi con/senza infezione

Attenzione: si osservi che alcune notazioni e/o unità riportate nelle tabelle C.4 e C.7 possono differire da quelle adottate nella trattazione teorica dei modelli matematici: tale discrepanza è dovuta al fatto che la versione preliminare del codice MATLAB è stata fornita direttamente dal correlatore di tesi, e conserva quindi una nomenclatura interna coerente con l’implementazione originaria piuttosto che con la formalizzazione teorica adottata nel presente elaborato.