

UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI CLUJ-NAPOCA  
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MATEMATICĂ ȘI INFORMATICĂ



TEZĂ DE DOCTORAT REZUMAT

**ANALIZA UNOR MODELE MATEMATICE DE DINAMICI  
CELULARE DIN HEMATOLOGIE**

Coordonator Științific:  
Prof. Dr. Radu Precup

Student Doctorand:  
Lorand Gabriel Parajdi

Cluj-Napoca  
2019

---

# Cuprins

---

<b>Introducere</b>	<b>2</b>
<b>Capitolul 1</b>	
<b>Noțiuni Medicale</b>	<b>7</b>
1.1 Hematopoieza . . . . .	7
1.2 Ce este leucemia? . . . . .	8
1.3 Introducere în leucemia mieloidă cronică . . . . .	9
<b>Capitolul 2</b>	
<b>Modelarea Matematică a Leucemiei Mieloide Cronice</b>	<b>11</b>
2.1 Modelul matematic de bază . . . . .	12
2.2 Existența, unicitatea și dependența continuă de date . . . . .	14
2.3 Puncte de echilibru și stabilitate locală . . . . .	16
2.4 Stabilitate globală . . . . .	18
2.5 Simulări numerice . . . . .	18
2.6 Modelul extins la celulele terminal diferențiate . . . . .	21
<b>Capitolul 3</b>	
<b>Probleme de Optimizare în Leucemia Mieloidă Cronică</b>	<b>23</b>
3.1 Problema de optimizare . . . . .	23
3.2 Doza optimă personalizată a unui medicament selectiv . . . . .	26
3.3 Probleme de optimizare asociate unui medicament neselectiv . . . . .	28
3.4 Doza optimă personalizată a unui medicament selectiv bazată pe modelul extins la celulele terminal diferențiate . . . . .	31
<b>Capitolul 4</b>	
<b>Modelarea Matematică a Transplantului de Celule Stem în LMC</b>	<b>34</b>
4.1 Modelul matematic . . . . .	34
4.2 Existența și unicitatea soluțiilor . . . . .	35
4.3 Puncte de echilibru și stabilitate . . . . .	36
4.4 Simulări numerice . . . . .	39
<b>Bibliografie</b>	<b>42</b>

---

# Introducere

---

Scopul acestei teze este studiul unor modele matematice de dinamici celulare și, de asemenea, studiul unor probleme de optimizare convexă aplicate în leucemia mieloidă cronică, prin luarea în considerare a unor concepte de bază, metode și rezultate din teoria ecuațiilor diferențiale cum ar fi: existența, unicitatea, mărginirea, dependența continuă de date și stabilitatea soluțiilor.

## Modelarea matematică a bolilor hematologice

Modelele matematice au fost folosite în ultimele decenii pentru o mai bună înțelegere, predicție și un mai bun control al proceselor biologice. Mai precis, proliferarea celulelor legată de producția de sânge și de boli hematologice a atras atenția multor matematicieni, cum ar fi S.I. Rubinow și J.L. Lebowitz [94, 95], M.C. Mackey și L. Glass [60], M.C. Mackey [59] și B. Djulbegovic și S. Svetina [28]. Pentru contribuții mai recente ne referim la: A.S. Fokas et al. [32], B. Neiman [72], L.K. Andersen și M.C. Mackey [8], C. Colijn și M.C. Mackey [21], M. Adimy et al. [2], D. Dingli și F. Michor [27], P.S. Kim et al. [54], C. Foley și M.C. Mackey [33], A. Cucuianu și R. Precup [24], M. Doumic-Jauffret et al. [30], N.L. Komarova [56], T. Stiehl și A. Marciniak-Czochra [101], A.L. MacLean et al. [61, 62], F. Crauste [23], I.R. Radulescu et al. [88] și L.G. Parajdi et al. [76].

De-a lungul anilor, au fost propuse modele matematice ce reproduc atât hematopoieza normală cât și pe cea anormală. Ecuațiile diferențiale folosite pentru modele implică, de obicei, funcții sigmoide sau Hill, din moment ce hematopoieza e un proces de auto-limitare. De exemplu, M.C. Mackey și L. Glass [60] au propus următorul model matematic al producției de sânge:

$$p'(t) = \frac{ap(t-\tau)}{1+bp^n(t-\tau)} - cp(t),$$

unde  $p(t)$  este densitatea celulelor mature în circulația sângelui,  $\tau$  este întârzierea de timp dintre producția de celule imature în măduva osoasă și maturarea lor plus eliberarea în fluxul sanguin,  $a$  este rata de producere a celulelor,  $c$  este rata de înlocuire,  $b$  și  $n$  sunt numere pozitive. Forma specială a termenului neliniar arată că rata de creștere per celulă  $p'(t)/p(t-\tau)$  e aproximativ egală cu  $a$  cât timp densitatea celulelor imature e aproape zero și descrește când  $p(t-\tau)$  crește. Parametrul  $n$  controlează gradul de înclinare al răspunsului. Ecuația similară fără întârziere,

$$p'(t) = \frac{ap(t)}{1+bp^n(t)} - cp(t),$$

modelează dinamica unei creșteri de auto-limitare datorată inhibării aglomerării, în timp ce sistemul bidimensional

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1+b(x(t)+y(t))} - cx(t) \\ y'(t) = \frac{Ay(t)}{1+B(x(t)+y(t))} - Cy(t). \end{cases} \quad (1)$$

introdus de D. Dingli și F. Michor [27] (vezi, de asemenea, și lucrarea lui A. Cucuianu și R. Precup [24]), modelează competiția dintre celulele stem hematopoietice normale și anormale/maligne. Aici

parametrii modelului  $a, A, b, B, c$  și  $C$  reprezintă ratele de creștere nerestrictive, sensibilitățile la micromediul măduvei osoase și ratele de deces/eliminare naturală ale celulelor (sau ratele de înlocuire), ale celor două populații de celule.

## Structura tezei

Teza este structurată în patru capitole, fiecare capitol fiind organizat în mai multe secțiuni.

**Capitolul 1** este dedicat în întregime unor noțiuni medical utilizate în realizarea acestei lucrări. În Secțiunea 1.1 prezentăm conceptul de *Hematopoieză*, care este denumirea științifică a procesului de formare al celulelor sanguine, în timp ce în Secțiunea 1.2 vorbim, pe scurt, despre leucemie, supranumită cancer al sângelui. În final, în Secțiunea 1.3 oferim o introducere în leucemia mieloidă cronică.

În **Capitolul 2** propunem un model matematic al dinamicii celulare ce ne arată procesul de tranziție de la hematopoieza normală la cea cronică și accelerat acută în leucemia mieloidă. Acest capitol cuprinde șase secțiuni. În primul rând, explicăm conținutul fiecărei secțiuni și prezentăm principalele instrumente și metode utilizate.

Inspirat de lucrarea lui D. Dingli și F. Michor [27], în Secțiunea 2.1 introducem un model matematic bidimensional:

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1+b_1x(t)+b_2y(t)} - cx(t) \\ y'(t) = \frac{Ay(t)}{1+B(x(t)+y(t))} - Cy(t), \end{cases} \quad (2)$$

care descrie evoluția populațiilor de celule stem normale  $x(t)$  și anormale/maligne  $y(t)$  în leucemia mieloidă cronică. Pe baza acestui model, starea hematopoietică normală, starea cronică și accelerat acută a leucemiei mioide cronice sunt caracterizate matematic în termenii parametrului  $D$  care încorporează creșterea, eliminarea naturală a celulelor și ratele de sensibilitate ale celulelor anormale, iar acest parametru reprezintă cantitatea homeostatică a celulelor anormale. Analiza de bifurcație ce implică acest parametru duce la două puncte de bifurcație care, din punct de vedere matematic, corespund tranziției din faza hematopoietică normală în cea cronică leucemică, și din cea cronică, în cea accelerat acută.

În Secțiunea 2.2 facem o analiză calitativă a modelului matematic bidimensional prezentat în Secțiunea 2.1. În acest sens, demonstrăm: existența și unicitatea soluției problemei cu valori inițiale, monotonia și mărginirea soluțiilor și dependența continuă de date.

În Secțiunea 2.3 determinăm punctele de echilibru ale modelului (2) și discutăm stabilitatea lor locală, în timp ce în Secțiunea 2.4 studiem stabilitatea globală a acestor puncte de echilibru. În continuare, în Secțiunea 2.5 oferim câteva simulări numerice ale modelului care confirmă rezultatele teoretice deja obținute.

În final, în Secțiunea 2.6, modelul matematic este îmbunătățit prin adăugarea altor șase ecuații adiționale

$$\begin{aligned} x'_1(t) &= \frac{a_1x_1}{1+b_1x_1+b_2y_1} - c_1x_1 & y'_1(t) &= \frac{A_1y_1}{1+B(x_1+y_1)} - C_1y_1 \\ x'_2(t) &= a_2x_1 - c_2x_2 & y'_2(t) &= A_2y_1 - C_2y_2 \\ x'_3(t) &= a_3x_2 - c_3x_3 & y'_3(t) &= A_3y_2 - C_3y_3 \\ x'_4(t) &= a_4x_3 - c_4x_4 & y'_4(t) &= A_4y_3 - C_4y_4 \end{aligned}$$

astfel încât, ca și în lucrarea lui F. Michor et al. [68] și D. Dingli și F. Michor [27], acest sistem devine capabil să descrie evoluția a patru tipuri de celule:

- stem primitive,
- progenitoare,

- diferențiate,
- terminal diferențiate.

Simulările numerice arată paralelismul dintre dinamica celulelor stem primitive și cea a succesiorilor lor, care permite efectuarea analizei la orice nivel, în special la celulele terminal diferențiate, pentru care datele de laborator pot fi obținute mai ușor.

Contribuțiile noastre principale în Capitolul 2 sunt după cum urmează. În Secțiunea 2.2 avem: Teorema 2.2.1, despre existența și unicitatea soluțiilor problemei Cauchy asociate modelului bidimensional (2); Teorema 2.2.2, despre mărginirea soluțiilor; Teorema 2.2.3 și Teorema 2.2.4, despre dependența continuă a soluțiilor de date, bazată pe metoda clasică și de asemenea, pe metoda vectorială ce utilizează norme și matrici vectoriale. Cele mai relevante rezultate ale Secțiunii 2.3 sunt: Teorema 2.3.1 și Observația 2.3.2, ce oferă informații despre stabilitatea locală a punctelor de echilibru ale sistemului bidimensional (2), folosind metoda în primă aproximare a lui Lyapunov, în timp ce, cel mai relevant rezultat din Secțiunea 2.4 e Teorema 2.4.1 care oferă informații despre stabilitatea globală a acestor puncte de echilibru.

Rezultatele acestui capitol sunt incluse în lucrările: L. Parajdi [73], L.G. Parajdi și R. Precup [75], L.G. Parajdi, R. Precup și E.A. Bonci [76] și R. Precup, D. Dima, C. Tomuleasa, M.A. Șerban și L.G. Parajdi [82].

Scopul **Capitolului 3** este de a dezvolta o abordare matematică a terapiei optime pentru pacienții individuali în leucemia mieloidă cronică, bazată pe modelul matematic bidimensional din Capitolul 2. Conform modelului Dingli-Michor (1) din lucrarea [27], pentru a eradica leucemia (cancerul sângelui), terapia ar trebui să inverseze inegalitatea  $D > d$  ce reprezintă faza acută leucemică, prin descreșterea ratei de creștere  $A$  și/sau prin creșterea ratei de sensibilitate  $B$  și ratei de înlocuire  $C$ , atunci când se acționează împotriva celulelor maligne (anormale) și prin mărirea ratei  $a$  și/sau a scăderii parametrilor  $b$  și  $c$ , atunci când terapia e îndreptată către celulele normale.

Spre deosebire de lucrarea lui D. Dingli și F. Michor, în lucrarea noastră avem de-a face cu faza cronică leucemică, caracterizată prin inegalitățile  $d < D < d/s$ . Mai realist, în loc să țintim spre o eradicare completă a leucemiei, prin inversarea inegalității  $D > d$ , explorăm terapii ipotetice îndreptate spre celulele anormale, ce schimbă starea de echilibru către hematopoieza normală și astfel oferă un avantaj celulelor stem hematopoietice normale față de cele anormale/maligne.

Capitolul este împărțit în patru secțiuni. După o prezentare generală, în Secțiunea 3.1, prezentăm o problemă de optimizare convexă bazată pe modelul bidimensional introdus în Capitolul 2.

În Secțiunea 3.2 prezentăm două scenarii terapeutice legate de obiectivul principal al diminuării raportului  $y^*/x^*$  dintre celulele anormale și normale, sub un prag prestabilit, în timp ce în Secțiunea 3.3 considerăm un medicament ce acționează pe mai mult de un singur parametru. Rezultatele obținute sunt comparate cu cele din Secțiunea 3.2. Aici, în Secțiunea 3.3, demonstrăm că folosirea unui medicament ce inhibă simultan mai mult de un singur parametru cinetic permite o doză totală mai mică, sau o toxicitate, sau un cost, în comparație cu inhibarea unui singur parametru. Pentru a rezolva problema de optimizare convexă folosim Teorema lui Kuhn-Tucker.

În final, în Secțiunea 3.4 considerăm o problemă de optimizare bazată pe modelul extins la celulele terminal diferențiate, studiat în Secțiunea 2.6. Cel mai relevant rezultat al acestei secțiuni este Concluzia 3.4.1, care compară rezultatele obținute atunci când medicamentul acționează asupra a două clase de celule (celule progenitoare și celule diferențiate), cu cele obținute în cazul în care medicamentul acționează numai asupra unei singure clase, clasa celulelor progenitoare.

Toate rezultatele din Capitolul 3 sunt originale și sunt conținute în lucrarea L.G. Parajdi, R. Precup, D. Dima, V. Moisoiu și C. Tomuleasa [77].

**Capitolul 4** este despre studiul unui model matematic al dinamicii celulelor stem după transplantul alogen de măduvă osoasă în leucemia mieloidă cronică. Capitolul este structurat în patru secțiuni.

După o prezentare generală, în Secțiunea 4.1, bazându-ne pe modelul matematic din Capitolul 2,

introducem modelul matematic tridimensional:

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1+b_1(x(t)+z(t))+b_2y(t)} \frac{x(t)+y(t)}{x(t)+y(t)+gz(t)} - cx(t) \\ y'(t) = \frac{Ay(t)}{1+B(x(t)+y(t)+z(t))} \frac{x(t)+y(t)}{x(t)+y(t)+Gz(t)} - Cy(t) \\ z'(t) = \frac{az(t)}{1+b_1(x(t)+z(t))+b_2y(t)} \frac{z(t)}{z(t)+h(x(t)+y(t))} - cz(t), \end{cases} \quad (3)$$

ce descrie evoluția celulară post transplant a celulelor gazdă normale, a căror populație e notată cu  $x(t)$ , celule gazdă anormale (sau leucemice), notate cu  $y(t)$ , și celule donator notate cu  $z(t)$ . În comparație cu modelul matematic inițial dat de R. Precup et al. [81], folosind modelul nostru, putem face o distincție între faza cronică și accelerat acută la transplant.

În Secțiunea 4.2, facem o analiză calitativă a modelului matematic tridimensional (3). Astfel demonstrăm: existența și unicitatea soluției problemei cu valori inițiale, cât și mărginirea soluțiilor.

În Secțiunea 4.3 determinăm punctele de echilibru ale modelului (3) și analizăm stabilitatea lor locală, în timp ce în ultima secțiune, Secțiunea 4.4, oferim anumite simulări numerice, cum ar fi reprezentări în funcție de timp și portrete fazice ale sistemului dinamic (3). Simulările numerice confirmă rezultatele teoretice.

Rezultatele principale din Capitolul 4 sunt după cum urmează. În Secțiunea 4.2 avem: Teorema 4.2.1, un rezultat de existență și unicitate, și Teorema 4.2.2, un rezultat privind mărginirea soluțiilor. Cele mai relevante rezultate din Secțiunea 4.3 sunt: Teorema 4.3.1, un rezultat despre admisibilitatea punctelor de echilibru ale sistemului (3); Teorema 4.3.2, despre stabilitatea locală a punctelor de echilibru ale sistemului tridimensional (3) în faza cronică a leucemiei mieloide cronice (LMC); Teorema 4.3.4 despre stabilitatea locală a punctelor de echilibru ale sistemului tridimensional (3) în faza accelerat acută a LMC, ambele folosind metoda în primă aproximare a lui Lyapunov; Propoziția 4.3.3 și Observația 4.3.5, despre stabilitatea locală pe varietăți a punctelor de echilibru ale sistemului (3) în faza cronică și accelerat acută a LMC.

Aceste rezultate din Capitolul 4 sunt incluse în lucrarea L.G. Parajdi [74].

\* \* \*

Lucrări ale autorului:

- L. Parajdi, *Modeling the treatment of tumor cells in a solid tumor*, J. Nonlinear Sci. Appl. **7** (2014), 188–195.
- L.G. Parajdi, *Stability of the equilibria of a dynamic system modeling stem cell transplantation*, submitted.
- L.G. Parajdi and R. Precup, *Analysis of a planar differential system arising from hematology*, Stud. Univ. Babeș-Bolyai Math. **63** (2018), 235–244.
- L.G. Parajdi, R. Precup and E.A. Bonci, *A mathematical model of the transition from the normal hematopoiesis to the chronic and accelerated acute stages in myeloid leukemia*, submitted.
- L.G. Parajdi, R. Precup, D. Dima, V. Moisoiu and C. Tomuleasa, *Theoretical basis of optimal therapy for individual patients in chronic myeloid leukemia. A mathematical approach*, submitted.
- R. Precup, D. Dima, C. Tomuleasa, M.A. Șerban and L.G. Parajdi, *Theoretical models of hematopoietic cell dynamics related to bone marrow transplantation*, In Frontiers in Stem Cell and Regenerative Medicine Research, Bentham Science Publishers-Sharjah, **8** (2018), 202–241.

Comunicări ale autorului la conferințe științifice:

- International Conference on Nonlinear Operators, Differential Equations and Applications (IC-NODEA), Cluj-Napoca, Romania, July 14-17, 2015.  
ISBN: 978-606-17-0753-9
- The 15th International Conference on Applied Mathematics and Computer Science (Theodor Angheluta Seminar), Cluj-Napoca, Romania, July 5-7, 2016.  
<http://www.tucn.ro/angheluta2016/pdf/2016-Abstracts-Angheluta-web.pdf>
- Workshop for Young Researchers in Mathematics 7th edition (WYRM), Bucharest, Romania, May 17-20, 2017.  
<http://math.univ-ovidius.ro/Workshop/2017/WYRM/Doc/Abstracts-Analysis.pdf?v=170515>
- Workshop "Geometry and PDEs", West University of Timișoara, Romania, June 13-14, 2017.
- 6th International Conference on Mathematics and Informatics, Târgu Mureș, Romania, September 7-9, 2017.
- 11th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology (ECMTB), Lisbon, Portugal, July 23-27, 2018.  
ISBN: 978-989-98750-5-0  
[http://www.ecmtb2018.org/files/files/BookOfAbstracts\\_ECMTB2018\\_inclusions.pdf](http://www.ecmtb2018.org/files/files/BookOfAbstracts_ECMTB2018_inclusions.pdf)
- 10th International Conference Dynamical Systems Applied to Biology and Natural Sciences (DSABNS), Napoli, Italy, February 3-6, 2019.  
ISBN: 978-989-98750-6-7  
<http://www.dsabns2019.unina.it/BookofAbstractsDSABNS2019.pdf>

★ ★ ★

## Cuvinte cheie

Stabilitate, sistem dinamic, simulări numerice, modelare matematică, dinamici celulare, problemă de optimizare, leucemie mieloidă cronică, hematologie.

## Mulțumiri

Doresc să încep prin a mulțumi părinților mei Daniela Rodica și Ioan Gabriel, fără a căror eforturi și sacrificii în ceea ce privește educarea mea, nu aș fi fost persoana care sunt astăzi. Împreună cu sora mea Ioana, ei sunt mereu în inima mea indiferent de ce s-ar întâmpla.

Cea mai sinceră mulțumire merge către conducătorul meu de doctorat, profesorul Radu Precup, pentru toată munca sa, răbdarea, sprijinul constant, bunătatea și îndrumarea ce au făcut posibilă această lucrare. Sunt recunoscător pentru toate lecțiile predate, pentru problemele matematice de care mi-a spus și pentru ideile grozave pe care mi le-a împărtășit.

Multe mulțumiri merg către toți membrii grupului de ecuații diferențiale, pentru îndrumarea lor și pentru discuțiile productive din timpul stagiului de doctorat și din timpul seminariilor de cercetare. Mulțumiri speciale merg către profesorul Adrian Petrușel și profesorul Marcel Adrian Șerban pentru îndrumarea constantă de-a lungul anilor.

În cele din urmă, aș dori să le mulțumesc colaboratorilor mei Ciprian Tomuleasa, Vlad Moisoiu, Delia Dima (de la Departamentul de Hematologie, Institutul Oncologic Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, România), Eduard Alexandru Bonci (de la Departamentul de Chirurgie Oncologică, Institutul Oncologic Ion Chiricuță, Cluj-Napoca, România), Cristian Daniel Alecsa și profesorul Damian Trif (de la Departamentul de Matematică, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj Napoca, România), pentru implicarea lor în cercetarea mea.

---

# Capitolul 1

## Noțiuni Medicale

---

Modelele matematice introduse și studiate în această teză sunt inspirate din anumite procese biologice concrete. Așadar, pentru a face interpretări ale rezultatelor matematice în termeni biologici și medicali, este util ca aceste procese să fie discutate pe scurt. Prin urmare, în acest capitol prezentăm procesul de formare al celulelor sanguine, numit hematopoieză, și unele boli asociate acesteia, cum ar fi leucemiile, mai exact leucemia mieloidă cronică.

### 1.1 Hematopoieza

Hematopoieza este denumirea științifică a procesului de formare al celulelor sanguine. Formarea lor începe, ca un proces complex, în viața intrauterină la nivelul mezodermului sacului Yolk și continuă în ficat și splină între cea de-a doua și a șaptea lună. Mai apoi, formarea celulelor sanguine se va petrece la nivelul măduvei osoase, unde va continua și după naștere. În primii ani de viață, în copilărie, hematopoieza are loc în aproape toate oasele. Odată cu înaintarea în vârstă însă, măduva osoasă este înlocuită tot mai mult cu țesut adipos. La adulți, hematopoieza are loc doar în: pelvis, vertebre, stern (vezi N. Young [109] și M. Howard et al. [44]), coaste, craniu, humerusul proximal și epifiza femurală (vezi K. Kaushansky et al. [52]).

Hematopoieza poate fi privită ca un arbore evolutiv care crește dintr-o singură *celulă stem hematopoietică* (CSH). O CSH are mai multe funcții, cum ar fi : auto-regenerare, poate genera alte două celule stem hematopoietice, poate pierde abilitatea de auto-regenerare trecând printr-un proces din care rezultă două celule progenitoare, sau poate da naștere unei celule progenitoare și o CSH. Celulele progenitoare sunt capabile să inițieze diferențierea către una dintre căile care duc la formarea diferitelor tipuri de celule sanguine: *progenitoare comune limfoide* (PCL) ce vor trece, la rândul lor, printr-o evoluție ce țintește diferențierea și maturarea în limfocite-B sau limfocite-T și *progenitoare comune mieloide* (PCM) din care vor rezulta leucocite (celule albe, altele decât limfocitele), eritrocite (celule sanguine roșii) și trombocite (vezi N. Young [109] și K. Kaushansky et al. [52]). Studii recente au arătat că există dovezi din ce în ce mai mari că celulele stem hematopoietice produc un progenitor comun mieloid și un progenitor comun mieloid-limfoid (PCML) care, la rândul lor produc un progenitor mieloid T bivalent și un progenitor mieloid B (vezi K. Kaushansky et al. [52]). Figura 1.1 ilustrează diagrama diferitelor compartimente ale celulelor din cadrul procesului de hematopoieză.

Dinamica celulelor stem hematopoietice depinde de mai mulți factori: factori celulari extrinseci (factori din micromediu, feedback-ul umoral, citokine), și factori celulari intrinseci, ce reprezintă alterări ale ADN-ului (vezi J.L. Abkowitz [1], N. Young [109], L. Zon [110], A. Cucuianu și R. Precup [24], K. Kaushansky et al. [52], M. Howard et al. [44] și P. Ramalingam et al. [91]).

Chiar dacă mamiferele, inclusiv oamenii, au un stoc de doar  $2 \times 10^4$  CSH-uri (vezi J.L. Abkowitz [1]), ele pot da naștere și elibera în fluxul sanguin aproximativ 2,5 miliarde de eritrocite/kg/zi, 2,5 miliarde de trombocite/kg/zi și 1 miliard de granulocite/kg/zi.



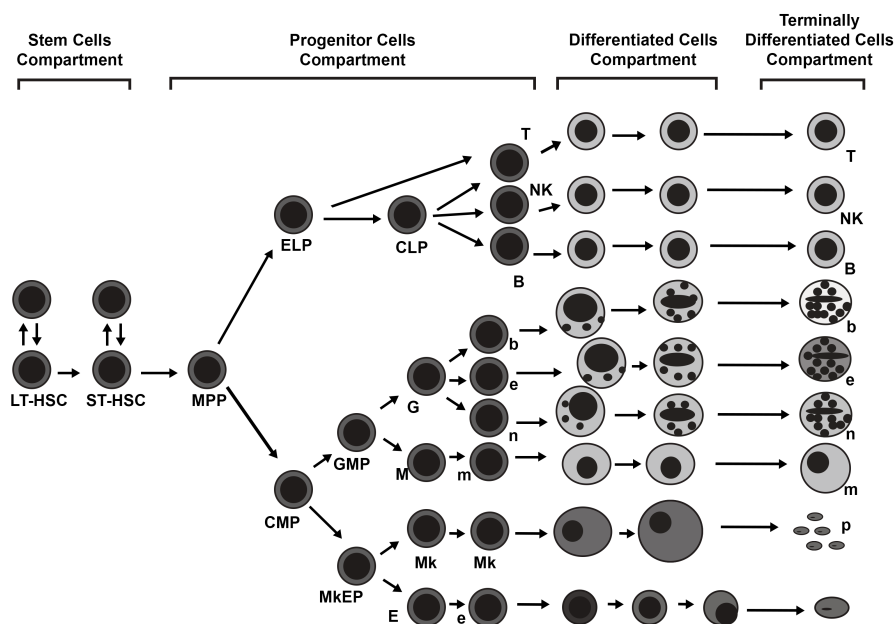


Figura 1.1: Diagrama care prezintă compartimentele diferitelor celule, de la celule stem hematopoietice, până la celulele mature (sau celule terminal diferențiate).

## 1.2 Ce este leucemia?

Supranumită cancer al sângelui, leucemia este un grup heterogen de afecțiuni maligne ce ia naștere dintr-o *celulă stem hematopoietică mutantă* (CSHm) (vezi C. Lopez-Garcia et al. [57], H. Snippert et al. [100], A. Klein și B. Simons [55], G. Driessens et al. [31], M. Howard et al. [44], A. Jilkin și R. Gutenkunst [47]). În această lucrare, ne interesează aspectele matematice ale dinamicii celulare și, prin urmare, complexe procese biologice pe care se bazează hematopoieza nu sunt pe deplin studiate și dezbătute.

Există patru tipuri principale de leucemie: bazate pe modul de evoluție - cronică sau acută, și conform tipului celulei afectate - mieloidă sau limfoidă (vezi B. Neiman [72]). Chiar dacă ghidurile medicale includ o clasificare completă și detaliată a leucemiei (cu tipuri și subtipuri de celule, mutații dobândite, etc. vezi D. Arber et al. [9]), ele nu sunt subiectul acestei teze și nici nu aduc informații utile modelelor noastre matematice.

CSHm au un proces anormal de diferențiere și caracteristici particulare în comparație cu CSH, datorită anomaliilor genetice și epigenetice dobândite: avantajul unei mai bune proliferări/creșteri; sensibilitate mai scăzută la mediu și la apoptoză; diferențiere slabă; inhibă și înlocuiesc CSH-urile normale din măduva osoasă (vezi I. Roeder și M. d'Inverno [93]). Toate acestea pot duce la o mare varietate de rezultate clinice cu un impact major asupra sănătății pacienților.

Fără tratament, speranță de viață a pacienților cu leucemie acută este de ordinul săptămânilor sau lunilor în timp ce în cazul formelor cronice de leucemie, cazul natural al bolii duce la deces în luni sau ani.

### 1.3 Introducere în leucemia mieloidă cronică

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o boală mieloproliferativă dobândită (vezi B. Neiman [72] și M. Howard et al. [44]). LMC este cel mai probabil, primul tip recunoscut de leucemie, datând încă din 1840 (vezi N. Young [109]).

LMC reprezintă 15% din toate tipurile de leucemie, găsiindu-se anual la 2 din 100.000 de bărbați și 1.1 din 100.000 de femei (vezi K. Hemminki și Y. Jiang [39]). Diagnosticul este de obicei stabilit prin teste de sânge și apare cel mai frecvent după al cincilea deceniu de viață (vezi M. Howard et al. [44]). Printre semnele și simptomele sale pot fi identificate anemia, splenomegalia, pierderea în greutate, dispnee la efort. Unul dintre factorii de risc, considerat a avea un rol în dezvoltarea LMC este radiația ionizantă (vezi N. Young [109]).

Semnul distinctiv al LMC este *cromozomul Philadelphia* (Ph). Ph-ul e caracterizat printr-o mutație în populația de celule stem hematopoietice normale (vezi M. Howard et al. [44]), generată de o celulă stem anormală cu mutația  $t(9;22)(q34;q11)$  (vezi N. Young [109]), o translocare reciprocă a genei ABL de la cromozomul 9 la cromozomul 22, alături de gena BCR. Această nou născută genă BCR-ABL codează o proteină de fuziune cu activitatea de tirozin-kinaza, ce perturbă apoptoza celulară și contribuie la proliferarea celulară necontrolată.

Acest tip de leucemie, în mod tipic, are trei faze: *faza cronică* (numită și indolentă) (FC-LMC), faza accelerată sau tranzitorie și acută/blastică (vezi J.L. Abkowitz [1] și D. Arber et al. [9]). Următoarea Figură 1.2 din lucrarea lui B. Neiman [72], ilustrează progresul în timp a acestor trei faze. Observăm că faza cronică a LMC implică oscilații periodice cu o perioadă de aproximativ trei luni (vezi C. Haurie et al. [36]), și de obicei progresează spre o fază acută. Graficul din Figura 1.2 prezintă o fază cronică cu progresie lentă, urmată de o fază de instabilitate și de tranziție la faza acută.

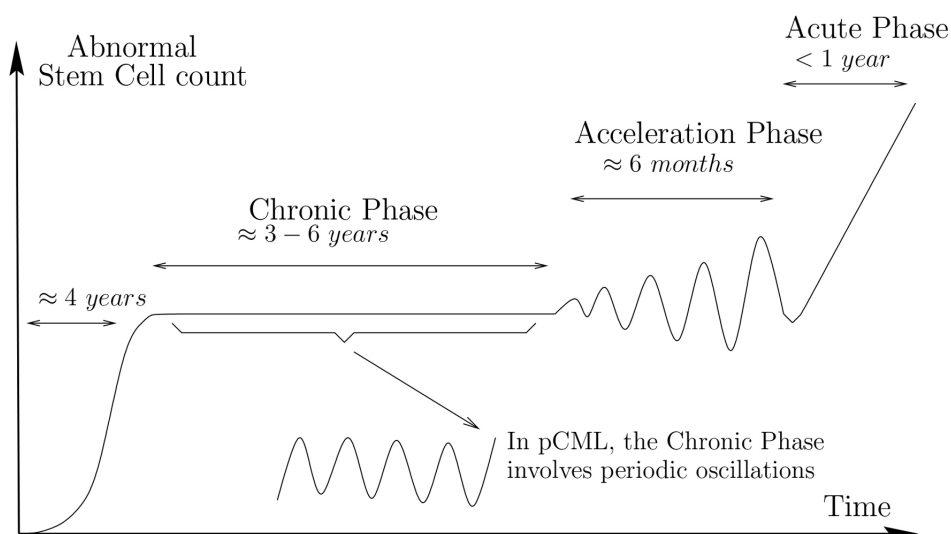


Figura 1.2: (B. Neiman [72]). Se observă trei faze distincte a LMC. Sistemul ajunge la o stare de echilibru după o creștere rapidă a numărului de celule. Cu trecerea timpului, apare o instabilitate oscilatorie și, în final, aceasta duce la faza acută caracterizată de o creștere a numărului de celule.

Datorită dificultății de separare a fazei de accelerație de faza acută/blastică, ne referim la ele ca la un întreg pe care îl numim *faza accelerat acută* (FAA-LMC). Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în faza cronică și rareori în una din celelalte două faze. Odată ce mutația s-a produs în una din CSH-uri, începe o serie de diviziuni, urmate de diferențiere și maturizare ce nu se mai supun mecanismelor de feedback și control care se aplică CSH-urilor sănătoase. Așadar, celulele mutante se divid la o rată mai

rapidă/rată mai mare, producând un număr mare de trombocite și leucocite, rezultând o populație de celule în care CSHm-urile sunt dominante, unde CSHm reprezintă celule stem hematopoietice mutante.

La un anumit punct al LMC, apariția altor evenimente (cel mai probabil dobândirea altor mutații genetice) duce la o instabilitate a populației CSHm, ce secvențial generează o stare accelerat acută, rezultând o creștere exponențială a numărului de celule stem imature. Celulele se multiplică într-o manieră mai accelerată și nu mai suportă diferențierea, rezultând o fază blastică, similară cu variate tipuri de leucemii acute (mieloidă - 70%, limfoidă - 20% și de tip mixt - 10%) în ceea ce privește prezentarea clinică și rezultatele testelor de laborator (vezi B. Neiman [72], J.L. Abkowitz [1] și N. Young [109]). După atingerea fazei accelerate sau a celei blastice, pacienții netratați au o durată de supraviețuire medie de la 3 până la 6 luni (vezi H. Kantarjian et al. [49]).

În ceea ce privește tratamentul, chiar dacă inhibitorii de tirozin-kinaza sunt eficienți în 70-80% din cazurile de LMC, transplantul de celule stem (TCS) pare a fi singurul tratament curativ, cu toate acestea, implicând o rată ridicată de mortalitate din cauza complicațiilor (vezi E. Thomas [103] și M. Howard et al. [44]).

---

## Capitolul 2

# Modelarea Matematică a Leucemiei Mieloide Cronice

---

La o primă abordare, analiza modelelor matematice ia în considerare concepte de bază, metode și rezultate din teoria ecuațiilor diferențiale, cum ar fi: existența, unicitatea, dependența continuă de date și stabilitatea soluțiilor. Din numeroasele lucrări din această direcție, le menționăm pe cele ale lui A.L. Rabenstein [87], E.A. Coddington și N. Levinson [20], V.I. Arnold [10], I.A. Rus [96], R.P. Agarwal și D. O'Regan [4], V. Barbu [11] și R. Precup [80].

În ceea ce privește aplicațiile ecuațiilor diferențiale în biologie și medicină, menționăm lucrările lui J. Berger et al. [12], J.D. Murray [70], D. Kaplan și L. Glass [50], C. Iancu și I.A. Rus [45], M.A. Horn et al. [43], L. Preziosi [86], R.W. Shonkwiler și J. Herod [98], D.S. Jones et al. [48], C.S. Chou și A. Friedman [17].

În acest capitol al tezei propunem un model matematic al dinamicii celulare în leucemia mieloidă cronică.

Acest capitol este structurat în șase secțiuni. **Secțiunea 2.1** prezintă modelul matematic bidimensional (2.4), care descrie evoluția populațiilor de celule stem normale  $x(t)$  și anormale/maligne  $y(t)$  în leucemia mieloidă, împreună cu interpretarea biologică a parametrilor. Acest model matematic ne arată procesul de tranziție din hematopoieza normală la faza cronică respectiv accelerat acută în leucemia mieloidă.

În **Secțiunea 2.2** facem o analiză calitativă a sistemului dat, și anume, ne ocupăm de existența și unicitatea soluțiilor, monotonia și mărginirea soluțiilor, dependența continuă a soluțiilor de date, prin două metode: metoda clasică și metoda bazată pe norme și matrici vectoriale.

În **Secțiunea 2.3** sunt discutate stările de echilibru (sau punctele de echilibru) ale sistemului și stabilitatea lor locală, în timp ce în **Secțiunea 2.4** se studiază stabilitatea globală a acelor puncte de echilibru.

**Secțiunea 2.5**, în care sunt prezentate câteva simulări numerice ale sistemului considerat, care confirmă rezultatele teoretice deja obținute.

În ultima secțiune, **Secțiunea 2.6**, prezentăm un model matematic extins la celulele terminal diferențiate. De asemenea sunt prezentate și anumite simulări numerice ale sistemului extins. Acest model matematic descrie evoluția mai multor populații de celule normale și anormale: populații de celule stem primitive, populații de celule progenitoare, populații de celule diferențiate și terminal diferențiate. Modelul matematic extins ne oferă posibilitatea de a înțelege evoluția populațiilor de celule normale și anormale la fiecare etapă a procesului de formare al celulelor sanguine.

Rezultatele din acest capitol au fost publicate în lucrările [73], [75], [76] și [82].

## 2.1 Modelul matematic de bază

Modelarea matematică a evoluției în timp a unei populații  $p$  de orice natură începe printr-o primă aproximare (presupunând că nu există constrângeri) cu ecuația malthusiană:

$$p'(t) = ap(t) - cp(t),$$

unde  $p(t)$  este mărimea populației  $p$  la momentul  $t$ , iar  $a$  și  $c$  sunt rata de creștere, respectiv rata de deces/eliminare naturală (per capita). Presupunând că rata de creștere este mai mare ca rata de deces, populația va crește exponențial conform legii  $p(t) = p_0 \exp((a - c)t)$ , ceea ce nu e valid pe o perioadă mai lungă de timp, în special pentru populații biologice limitate. Din acest motiv, o abordare mai concretă ar fi să considerăm că rata de creștere (și/sau de deces) se va schimba pe parcursul evoluției, printr-un mecanism de auto-limitare sau de către influențe exterioare. De exemplu, rata de creștere a unei populații auto-limitate poate fi  $a/(1 + bp(t))$  depinzând de însăși mărimea populației. Aici,  $b$  este un factor de proporționalitate care ne arată cât de sensibilă este acea populație în raport cu propria sa mărime. Acest lucru arată faptul că rata de creștere scade odată cu creșterea dimensiunii populației  $p(t)$ . În plus, influența asupra lui  $p$  a unei populații competitive  $q$  poate fi simulată în model de o rată de creștere de forma  $a/(1 + b_1p(t) + b_2q(t))$ , unde raportul  $b_2/b_1$  arată cât de puternic este efectul de diminuare datorat populației  $q$ , comparativ cu cel de auto-limitare.

Aplicat la populațiile de celule stem normale și anormale/maligne notate prin  $x$  și  $z$ , alegerea modelului de mai sus duce la următorul sistem diferențial:

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1 + \beta_1 x(t) + \beta_2 z(t)} - cx(t) \\ z'(t) = \frac{Az(t)}{1 + \gamma_1 x(t) + \gamma_2 z(t)} - Cz(t). \end{cases} \quad (2.1)$$

Aici, din moment ce celulele anormale au un efect de diminuare mai puternic asupra ratei de creștere a celulelor normale decât asupra propriei lor rate de creștere, e natural să presupunem că:

$$\beta_2 > \gamma_2. \quad (2.2)$$

De asemenea, efectul aproape neglijabil al celulelor normale asupra ratei de creștere a populației  $z$  (adică,  $\gamma_1$  este mult mai mic decât  $\beta_1$ ) justifică inegalitatea:

$$\frac{\gamma_2}{\gamma_1} > \frac{\beta_2}{\beta_1}. \quad (2.3)$$

Pentru analiza matematică a majorității modelelor, este deseori convenabil ca numărul parametrilor să fie redus pe cât de mult posibil. Prin urmare, în cazul nostru, putem reduce numărul parametrilor  $\beta_1, \beta_2, \gamma_1, \gamma_2$  la trei, făcând o schimbare de variabilă:

$$y = \frac{\gamma_2}{\gamma_1} z.$$

Înlocuind în (2.1) se ajunge la sistemul:

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1 + \beta_1 x(t) + (\gamma_1/\gamma_2)\beta_2 y(t)} - cx(t) \\ y'(t) = \frac{Ay(t)}{1 + \gamma_1 x(t) + \gamma_1 y(t)} - Cy(t), \end{cases}$$

care, cu notațiile

$$b_1 = \beta_1, \quad b_2 = \beta_2 \frac{\gamma_1}{\gamma_2}, \quad B = \gamma_1,$$

devine

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1+b_1x(t)+b_2y(t)} - cx(t) \\ y'(t) = \frac{Ay(t)}{1+B(x(t)+y(t))} - Cy(t). \end{cases} \quad (2.4)$$

Având în vedere (2.3), avem  $b_1 > b_2$ , cât timp (2.2) garantează că  $b_2 > B$ . În consecință, în ceea ce urmează, presupunem că

$$b_1 \geq b_2 > B. \quad (2.5)$$

Sistemul (2.4) este modelul nostru matematic de bază. Acesta exprimă evoluția în timp a populațiilor de celule stem normale și anormale, notate prin  $x(t)$  respectiv  $y(t)$ . Aici, parametrii  $a$  și  $A$  ai modelului sunt ratele de creștere nerestricțive (datorită auto-reînnoirii) a celulelor stem normale respectiv anormale;  $b_1, b_2$  și  $B$  sunt sensibilitățile micromediului măduvei osoase, în timp ce  $c$  și  $C$  reprezintă ratele de eliminare naturală a celulelor (datorită diferențierii, apoptozei și altor mecanisme de eliminare vezi J. Domen [29], E. Vivier et al. [106], F.Q. Alenzi et al. [6], C. Riether et al. [92] și T. Cisneros et al. [18]). Termenii

$$\frac{1}{1+b_1x+b_2y} \quad \text{și} \quad \frac{1}{1+B(x+y)}$$

modelează *efectul de aglomerare* în micromediul măduvei osoase, introduce competiția între celulele stem normale și anormale, în plus garantează homeostazia la nivelul populației de celule. Presupunem că pentru ambele populații de celule, rata de creștere este mai mare decât rata de deces, adică

$$a > c \quad \text{și} \quad A > C.$$

Avantajul celulelor anormale de a fi mai puțin sensibile la micromediul măduvei osoase decât celulele normale este exprimat prin (2.5).

A se nota faptul că un model alternativ pentru dinamica celulelor normale și anormale în LMC poate fi găsit în lucrarea lui B. Neiman [72], unde rolul parametrului  $b_1/b_2$  e dat de un parametru notat prin  $g$  și considerat a fi mai mare sau egal cu unu.

Cazul limită  $b_1 = b_2 =: b$  a fost considerat de D. Dingli și F. Michor [27] și de către A. Cucuianu și R. Precup [24]. În acest caz, există doar două stări de echilibru diferite de zero ale sistemului, anume

$$(d, 0) \quad \text{și} \quad (0, D),$$

unde  $d$  și  $D$  reprezintă cantitățile homeostatice ale celulelor stem normale și anormale și sunt date de

$$d = \frac{1}{b} \left( \frac{a}{c} - 1 \right) \quad \text{și} \quad D = \frac{1}{B} \left( \frac{A}{C} - 1 \right).$$

În ceea ce urmează, presupunem că  $b_1 > b_2$ . Așa cum vom vedea, în acest caz, pe lângă starea de echilibru nulă avem  $(d, 0)$  și  $(0, D)$ , unde de această dată

$$d = \frac{1}{b_1} \left( \frac{a}{c} - 1 \right) \quad \text{și} \quad D = \frac{1}{B} \left( \frac{A}{C} - 1 \right), \quad (2.6)$$

o a treia stare de echilibru  $(x^*, y^*)$  poate de asemenea să existe, cu ambele componente pozitive, adică  $x^* > 0$  și  $y^* > 0$ . Acest lucru face ca noul model să poată face distincția între faza cronică și cea accelerată acută în leucemia mieloidă cronică.

## 2.2 Existența, unicitatea și dependența continuă de date

În această secțiune vom discuta problema cu condiții inițiale asociată sistemului (2.4).

### Existența și unicitatea

**Teorema 2.2.1.** *Pentru orice  $t_0 \geq 0$  și  $u_0 = (x_0, y_0) \in (0, +\infty)^2$ , există o soluție saturată unică  $u = u(\cdot, t_0, u_0) = (x, y)$  a sistemului (2.4), care este definită pe întreaga semiaxă  $[t_0, +\infty)$ , este de clasă  $C^\infty$ , cu  $x > 0$  și  $y > 0$  pe  $[t_0, +\infty)$ , și satisface condiția inițială*

$$u(t_0) = u_0.$$

### Monotonia soluțiilor

Fie  $(x, y)$  orice soluție a sistemului (2.4) cu  $x, y > 0$ . Funcția  $x(t)$  crește pe parcursul intervalelor de timp unde  $dx/dt > 0$ , adică

$$\frac{a}{1 + b_1 x(t) + b_2 y(t)} - c > 0, \text{ sau echivalent, } x(t) + \frac{b_2}{b_1} y(t) < d.$$

Prin urmare,  $x(t)$  crește atât timp cât

$$x(t) + \frac{b_2}{b_1} y(t) < d, \text{ și descrește atât timp cât } x(t) + \frac{b_2}{b_1} y(t) > d.$$

Analog, funcția  $y(t)$  crește atât timp cât

$$\frac{A}{1 + B(x(t) + y(t))} - C > 0, \text{ sau echivalent, } x(t) + y(t) < D,$$

și descrește când  $x(t) + y(t) > D$ .

Prin urmare, monotonia lui  $x$  și  $y$  este dată de totalul ponderat al celulelor în comparație cu valorile homeostatice  $d$  și  $D$ .

### Mărginirea soluțiilor

**Teorema 2.2.2.** *Soluția  $u = u(\cdot, t_0, u_0)$  este mărginită pe  $[t_0, +\infty)$  pentru orice  $t_0 \geq 0$  și  $u_0 \in (0, +\infty)^2$ .*

### Dependența continuă de date

În practică, este important să estimăm eroarea dintre soluția unui sistem dat și soluțiile unui sistem perturbat. Fie  $u = (x, y)$  unica soluție saturată a sistemului (2.4) ce satisface condiția inițială  $u(t_0) = u_0$ , unde  $t_0 \geq 0$  și  $u_0 = (x_0, y_0) \in (0, +\infty)^2$ , și fie  $v = (\bar{x}, \bar{y})$  orice soluție a unei probleme Cauchy de forma

$$\begin{cases} v' = g(t, v) \\ v(t_0) = v_0, \end{cases} \quad (2.7)$$

unde  $v_0 = (\bar{x}_0, \bar{y}_0) \in \mathbb{R}_+^2$ ,  $g = (g_1, g_2) \in C([t_0, t_0 + h] \times \mathbb{R}_+^2; \mathbb{R}_+^2)$ , și se presupune că  $v$  există pe intervalul  $[t_0, t_0 + h]$ .

Ne interesează să estimăm funcțiile  $x - \bar{x}$  și  $y - \bar{y}$  în termenii diferențelor  $x_0 - \bar{x}_0$ ,  $y_0 - \bar{y}_0$ ,  $f_1 - g_1$  și  $f_2 - g_2$ , unde

$$\begin{aligned} f_1(x, y) &= \frac{ax}{1 + b_1x + b_2y} - cx, \\ f_2(x, y) &= \frac{Ay}{1 + B(x + y)} - Cy. \end{aligned}$$

Prin calcul direct, putem arăta că  $f_1, f_2$  satisfac condițiile Lipschitz

$$\begin{aligned} |f_1(w_1, w_2) - f_1(\bar{w}_1, \bar{w}_2)| &\leq l_{11}|w_1 - \bar{w}_1| + l_{12}|w_2 - \bar{w}_2|, \\ |f_2(w_1, w_2) - f_2(\bar{w}_1, \bar{w}_2)| &\leq l_{21}|w_1 - \bar{w}_1| + l_{22}|w_2 - \bar{w}_2|, \end{aligned} \quad (2.8)$$

cu

$$\begin{aligned} l_{11} &= \max\{a - c, c\}, & l_{12} &= \frac{ab_2}{4b_1}, \\ l_{21} &= \frac{A}{4}, & l_{22} &= \max\{A - C, C\}, \end{aligned}$$

și

$$l = \max\{l_{11}, l_{12}\} + \max\{l_{21}, l_{22}\}.$$

**Teorema 2.2.3.** *Presupunem că*

$$\begin{aligned} |f_1(w_1, w_2) - g_1(t, w_1, w_2)| &\leq \eta_1 \\ |f_2(w_1, w_2) - g_2(t, w_1, w_2)| &\leq \eta_2 \end{aligned} \quad (2.9)$$

pentru orice  $w_1, w_2 \in \mathbb{R}_+$ ,  $t \in [t_0, t_0 + h]$ , și numerele  $\eta_1, \eta_2 \geq 0$ . Atunci

$$|x(t) - \bar{x}(t)| + |y(t) - \bar{y}(t)| \leq [|x_0 - \bar{x}_0| + |y_0 - \bar{y}_0| + (\eta_1 + \eta_2)h] e^{hl} \quad (2.10)$$

pentru orice  $t \in [t_0, t_0 + h]$ .

Notăm că estimarea (2.10) este dată în termenii normei

$$\|(x, y)\| = |x| + |y| \text{ pe } \mathbb{R}^2.$$

În ceea ce privește norma corespunzătoare pe  $C([t_0, t_0 + h], \mathbb{R}^2)$ ,

$$\|u\|_\infty = \max_{t \in [t_0, t_0 + h]} \|u(t)\|,$$

rezultă

$$\|u - v\|_\infty \leq (\|u_0 - v_0\| + \|\eta\|h) e^{hl}. \quad (2.11)$$

Estimări similare sunt valabile în ceea ce privește alte norme pe  $\mathbb{R}^2$ . De exemplu, dacă luăm în considerare norma  $\|(x, y)\| = \max\{|x|, |y|\}$  pe  $\mathbb{R}^2$  și norma corespunzătoare pe  $C([t_0, t_0 + h], \mathbb{R}^2)$ ,  $\|u\|_\infty = \max_{t \in [t_0, t_0 + h]} \|u(t)\|$ , obținem cu ușurință (2.11), de data aceasta cu  $l = \max\{l_{11} + l_{12}, l_{21} + l_{22}\}$ .

O estimare independentă a normei pe  $\mathbb{R}^2$  poate fi dată în termeni de norme și matrici vectoriale. În acest scop, să considerăm norma vectorială pe  $\mathbb{R}^2$ ,

$$\|(x, y)\| = (|x|, |y|)^{tr}$$

și norma vectorială corespunzătoare pe  $C([t_0, t_0 + h], \mathbb{R}^2)$ ,

$$\|u\|_\infty = (\|x\|_\infty, \|y\|_\infty)^{tr}, \quad u = (x, y).$$

Pentru  $f = (f_1, f_2)$ , condiția (2.8) poate fi scrisă în forma vectorială

$$\|f(w) - f(\bar{w})\| \leq L\|w - \bar{w}\|$$



pentru orice  $w, \bar{w} \in \mathbb{R}_+^2$ , unde  $L$  este matricea pătratică

$$L = \begin{bmatrix} \max\{a - c, c\} & \frac{ab_2}{4b_1} \\ \frac{A}{4} & \max\{A - C, C\} \end{bmatrix}.$$

De asemenea, condiția (2.9) are forma vectorială

$$\|f(w) - g(t, w)\| \leq \eta$$

pentru orice  $w \in \mathbb{R}^2$ ,  $t \in [t_0, t_0 + h]$ , unde  $\eta = (\eta_1, \eta_2)^{tr}$ . În plus, inegalitățile

$$\begin{aligned} |x(t) - \bar{x}(t)| &\leq |x_0 - \bar{x}_0| + \int_{t_0}^t |f_1(x(s), y(s)) - g_1(s, \bar{x}(s), \bar{y}(s))| ds \\ &\leq |x_0 - \bar{x}_0| + \int_{t_0}^t |f_1(x(s), y(s)) - f_1(\bar{x}(s), \bar{y}(s))| ds \\ &\quad + \int_{t_0}^t |f_1(\bar{x}(s), \bar{y}(s)) - g_1(s, \bar{x}(s), \bar{y}(s))| ds \\ &\leq |x_0 - \bar{x}_0| + \eta_1 h + l_{11} \int_{t_0}^t |x(s) - \bar{x}(s)| ds + l_{12} \int_{t_0}^t |y(s) - \bar{y}(s)| ds \end{aligned}$$

și

$$|y(t) - \bar{y}(t)| \leq |y_0 - \bar{y}_0| + \eta_2 h + l_{21} \int_{t_0}^t |x(s) - \bar{x}(s)| ds + l_{22} \int_{t_0}^t |y(s) - \bar{y}(s)| ds,$$

pot fi puse împreună sub inegalitatea vectorială

$$\|u(t) - v(t)\| \leq \|u_0 - v_0\| + h\eta + L \int_{t_0}^t \|u(s) - v(s)\| ds,$$

care din versiunea vectorială a inegalității lui Gronwall (vezi [80], p. 166) ne oferă

$$\|u(t) - v(t)\| \leq e^{hL} (\|u_0 - v_0\| + h\eta),$$

unde  $e^{hL}$  este o matrice exponențială. Luând maximum pentru  $t \in [t_0, t_0 + h]$  va rezulta, în final, următoarea concluzie.

**Teorema 2.2.4.** *În condițiile de mai sus, următoarea inegalitate vectorială are loc:*

$$\|u - v\|_\infty \leq e^{hL} \gamma,$$

unde  $\gamma$  este vectorul coloană  $\|u_0 - v_0\| + h\eta$ .

## 2.3 Puncte de echilibru și stabilitate locală

### Puncte de echilibru

Un punct de echilibru, sau o soluție staționară a sistemului (2.4) este o soluție constantă, adică o soluție pentru care  $dx/dt = dy/dt = 0$ . Așadar, punctele de echilibru ale (2.4) sunt obținute prin rezolvarea sistemului algebric

$$\frac{ax}{1 + b_1x + b_2y} - cx = 0, \quad (2.12a)$$

$$\frac{Ay}{1 + B(x + y)} - Cy = 0. \quad (2.12b)$$

Soluțiile sistemului (2.12a)-(2.12b) sunt perechiile

$$(0, 0), \quad (d, 0), \quad (0, D) \quad \text{și} \quad (x^*, y^*),$$

unde  $d, D$  sunt date de (2.6),

$$x^* = -\frac{b_2 c(A - C) - BC(a - c)}{BCc(b_1 - b_2)} \quad \text{și} \quad y^* = \frac{b_1 c(A - C) - BC(a - c)}{BCc(b_1 - b_2)}.$$

Un calcul simplu duce la

$$x^* = \frac{b_1}{b_1 - b_2}d - \frac{b_2}{b_1 - b_2}D, \quad y^* = \frac{b_1}{b_1 - b_2}(D - d).$$

Este ușor de observat că, sub presupunerea că  $b_1 > b_2$ , ambele numere  $x^*$  și  $y^*$  sunt pozitive (valori acceptabile din punct de vedere biologic) dacă și numai dacă

$$d < D < \frac{b_1}{b_2}d.$$

Așadar, în acest caz, pe lângă punctele de echilibru diferite de zero  $(d, 0)$  și  $(0, D)$ , apare un punct de echilibru  $(x^*, y^*)$  pozitiv, contrar cazului considerat în lucrările lui D. Dingli și F. Michor [27] și A. Cucuianu și R. Precup [24], unde  $b_1 = b_2$ .

### Stabilitatea locală a punctelor de echilibru

Studiem stabilitatea punctelor de echilibru ale sistemului (2.4) folosind prima metodă de aproximare (pentru detalii vezi D. Kaplan și L. Glass [50], E.A. Coddington și N. Levinson [20] și D.S. Jones et al. [48]). Conform acestei metode, un punct de echilibru  $(\alpha, \beta)$  este *asimptotic stabil* dacă matricea Jacobiană  $J(\alpha, \beta)$  este o matrice Hurwitz, adică  $\text{Re } \lambda < 0$  pentru toate valorile proprii  $\lambda$ , și este *instabilă* dacă  $\text{Re } \lambda > 0$  pentru cel puțin una dintre valorile proprii ale sale.

Din acest studiu al stabilității asimptotice locale a soluțiilor staționare ale sistemului (2.4), obținem următorul rezultat:

**Teorema 2.3.1.** (a) Dacă  $D < d$ , atunci  $(d, 0)$  este singurul punct de echilibru care este local asimptotic stabil.

(b) Dacă  $b_1 > b_2$  și  $d < D < (b_1/b_2)d$ , atunci  $(x^*, y^*)$  este singurul punct de echilibru care este local asimptotic stabil.

(c) Dacă  $D > (b_1/b_2)d$ , atunci  $(0, D)$  este singurul punct de echilibru care este local asimptotic stabil.

**Observația 2.3.2.** În toate cele trei cazuri ale teoremei anterioare, punctul de echilibru  $(0, 0)$  este instabil, așa cum poate fi arătat bazându-ne pe presupunerile că  $a > c$  și  $A > C$ .

Analiza de mai sus arată o schimbare calitativă a comportamentului sistemului, mai exact o schimbare a echilibrului local asimptotic stabil, după cum variază parametrul  $D$ . Valorile acestui parametru pentru care echilibrul local asimptotic stabil se schimbă (numite *puncte de bifurcație*) sunt  $D = d$  și  $D = (b_1/b_2)d$ . Analiza bifurcației sistemului nostru este ilustrată de Figura 2.1.



Figura 2.1: Diagrama tranziției de la hematopoieza normală la faza cronică și faza accelerat acută în leucemia mieloidă cronică. Aici, FC-LMC se referă la faza cronică a leucemiei mieloid cronice și FAA-LMC se referă la faza accelerat acută a leucemiei mieloid cronice.

O condiție ca  $D = d$  sau  $D = (b_1/b_2)d$  este foarte instabilă din punct de vedere fiziologic, din moment ce mici variații ale parametrilor pot schimba starea normală într-una cronică și vice versa, în cazul în care  $D = d$ , și faza cronică în una accelerat acută și vice versa, în cazul în care  $D = (b_1/b_2)d$ . De asemenea, din punct de vedere medical, situațiile  $D = d$  și  $D = (b_1/b_2)d$  sunt practic nedetectabile.

## 2.4 Stabilitate globală

### Stabilitatea asimptotică globală a punctelor de echilibru

În secțiunea anterioară am studiat stabilitatea locală a punctelor de echilibru ale sistemului (2.4) și am arătat că există doar un punct de echilibru local asimptotic stabil în fiecare din cele trei faze: normală, cronică și accelerat acută, anume  $(d, 0)$ ,  $(x^*, y^*)$  respectiv  $(0, D)$ . Scopul acestei secțiuni este de a arăta că, de fapt, stabilitatea acestor soluții staționare e una globală.

**Teorema 2.4.1.** *Pentru orice soluție saturată pozitivă  $u = (x, y)$  a sistemului (2.4) avem:*

- (i)  $u(t) \rightarrow (d, 0)$  când  $t \rightarrow +\infty$ , în cazul  $D < d$ ;
- (ii)  $u(t) \rightarrow (x^*, y^*)$  când  $t \rightarrow +\infty$ , în cazul  $d < D < (b_1/b_2)d$ ;
- (iii)  $u(t) \rightarrow (0, D)$  când  $t \rightarrow +\infty$ , în cazul  $(b_1/b_2)d < D$ .

## 2.5 Simulări numerice

Simulările numerice ale sistemului (2.4) ce ilustrează rezultatele teoretice au fost efectuate în lucrarea lui L.G. Parajdi et al. [76], utilizând *softul* Maple.

### Estimarea parametrilor

Estimarea parametrilor oferă aplicabilitate modelelor matematice și e deosebit de importantă atunci când modelul este aplicat pentru predicții în timp real. Unele estimări ale parametrilor sunt obținute în lucrarea lui D. Dingli și F. Michor [27], unde se estimează că numărul de celule stem la un adult sănătos este de aproximativ

$$d = 2 \times 10^4 \text{ (stare homeostatică normală).}$$

Celulele stem se divid la fiecare 200 de zile și mor la fiecare 500 de zile. Prin urmare, rata de creștere și de deces a celulelor stem normale (per capita, pe zi) ar putea fi luate:

$$a = \frac{1}{200} = 0.005 \text{ și } c = \frac{1}{500} = 0.002.$$

În cazul sistemului nostru (2.4), factorul  $b_1/b_2$  permite posibilitatea ca celulele stem anormale să fie mai puțin sensibile la micromediul măduvei osoase decât celulele stem normale. Cu toate acestea, studiile recente au arătat diferite rate de creștere ale celulelor stem hematopoietice (CSH). Un studiu recent a concluzionat că celulele stem hematopoietice se divid, în medie, la fiecare 40 de săptămâni, într-un interval de la 25 la 50 de săptămâni (vezi S. Catlin et al. [13]). Parametrul  $b_1$ , ce vine de la sensibilitatea la micromediul măduvei osoase a celulelor stem normale, poate fi estimat din următoarea relație

$$b_1 = \frac{a - 1}{c} = 0.75 \times 10^{-4}.$$

Pentru simulările noastre numerice alegem valoarea 2 pentru  $b_1/b_2$  și apoi avem  $b_2 \simeq 0.38 \times 10^{-4}$ .

Parametrii  $A, B$  și  $C$  variază de la pacient la pacient, la fel și parametrul  $D$ . Precum în lucrarea lui D. Dingli și F. Michor [27], presupunem că valoarea parametrului  $B$  este aproximativ jumătate din valoarea lui  $b_2$ , în consecință  $B \simeq 0.19 \times 10^{-4}$ . În ceea ce privește parametrii  $A$  și  $C$ , diferite valori sunt considerate în simulările noastre în așa fel încât toate relațiile anterioare între parametrii modelului să corespundă.

### Simularea numerică a modelului

Vom simula numeric sistemul (2.4) pentru a investiga comportamentul populațiilor de celule stem normale și anormale în următoarele cazuri:  $D < d$  (faza normală),  $d < D < (b_1/b_2)d$  (faza cronică) și  $(b_1/b_2)d < D$  (faza accelerat acută). Graficele lui  $x(t)$  (linie albastră continuă) și  $y(t)$  (linie roșie întreruptă) pentru un interval de timp  $0 \leq t \leq T$ , sunt reprezentate pentru valorile parametrilor modelului:  $a, b_1, b_2, c, A, B, C$ , valori inițiale  $x(0), y(0)$  și lungimea  $T$  a intervalului de timp. De exemplu, dacă  $a = 0.005$ ;  $b_1 = 0.75 \times 10^{-4}$ ;  $b_2 = 0.38 \times 10^{-4}$ ;  $c = 0.002$ ;  $A = 0.01$ ;  $B = 0.19 \times 10^{-4}$  și  $C = 0.004$ .

Cazul I	Cazul II	Cazul III
$a < A$	$a < A$	$a < A$
$c < C$	$c = C$	$c > C$
$b_1 > b_2 > B$	$b_1 > b_2 > B$	$b_1 > b_2 > B$

Tabelul 2.1: Cazurile simulării numerice.  $a, A$  = rate de creștere;  $b_1, b_2, B$  = sensibilități la micromediul măduvei osoase;  $c, C$  = rate de deces;  $a, b_1, b_2, c$  = parametri ai celulelor stem normale și  $A, B, C$  = parametri ai celulelor stem anormale (leucemice).

Ne vom limita simulările la situațiile prezentate în Tabelul 2.1. În toate cazurile, presupunem că celulele stem anormale sunt mai puțin sensibile la aglomerarea mediului (micromediul măduvei osoase) decât celulele stem normale, adică  $b_1 > b_2 > B$ .

Cazul I : În acest caz, rata de creștere și de deces a celulelor stem normale e mai mică decât rata de creștere și de deces a celulelor stem anormale. Figura 2.2 (a) ne arată comportamentul în timp ( $T = 3000$  de zile) a celor două populații de celule pentru valorile parametrilor din prima linie a Tabelului 2.2, care corespunde fazei hematopoietice normale  $D < d$ . Populația de celule stem normale  $x(t)$  (reprezentată de linia albastră solidă) tinde către valoarea  $d$  în timp ce populația de celule stem anormale  $y(t)$  (reprezentată prin linia roșie întreruptă) tinde către 0. Din punct de vedere biologic, această extincție a celulelor stem anormale/leucemice, din cauza unor evenimente aleatoare, a fost explicată și demonstrată în diverse studii folosind linii de celule stem (vezi A. Jilkin și R. Gutenkunst [47], H. Snippert et al. [100], A. Klein et al. [55], G. Driessens et al. [31]). Figura 2.2 (b) arată comportamentul în timp ( $T = 25000$  de zile) a celor două populații de celule pentru valorile parametrilor din a doua linie a Tabelului 2.2, care corespunde fazei cronice  $d < D < (b_1/b_2)d$ . Populațiile de celule stem normale și anormale  $x(t)$  și  $y(t)$  tind spre  $x^*$  și respectiv  $y^*$ . Figura 2.2 (c) ne arată comportamentul în timp ( $T = 8000$  de zile) al celor două populații de celule pentru valorile parametrilor corespunzători din Tabelul 2.2, care duce la faza accelerat acută  $D > (b_1/b_2)d$ . Populația de celule stem normale  $x(t)$  tinde către 0, în timp ce populația de celule stem anormale  $y(t)$  tinde spre valoarea  $D$ .

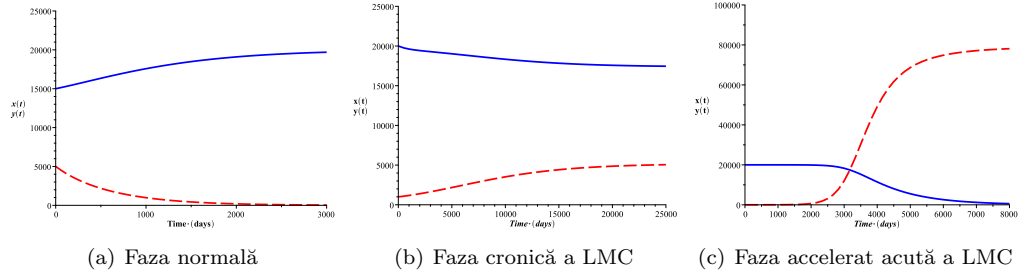


Figura 2.2: Comportamentul populațiilor de celule stem normale și anormale în Cazul I, având condițiile inițiale: (a)  $x(0) = 1.5 \times 10^4$ ,  $y(0) = 5 \times 10^3$ ; (b)  $x(0) = 2 \times 10^4$ ,  $y(0) = 1 \times 10^3$ ; (c)  $x(0) = 2 \times 10^4$ ,  $y(0) = 1$ .

Cazul II și Cazul III : Să presupunem acum că în Cazul II, rata de deces a celulelor stem normale este egală cu rata de deces a celulelor stem anormale și în Cazul III că rata de deces a celulelor stem normale este mai mare decât rata de deces a celulelor stem anormale. În ambele cazuri, rata de creștere a celulelor stem normale este mai mică decât rata de creștere a celulelor stem anormale. Atunci  $A/C > a/c$  și din moment ce  $1/B > 1/b_2$ , observăm imediat că  $(1/B)(A/C - 1) > (1/b_2)(a/c - 1)$ , sau echivalent,  $D > (b_1/b_2)d$ . Prin urmare, în aceste două cazuri este posibilă doar faza accelerat acută. Figurile 2.3 (a) și 2.3 (b) arată comportamentul în timp ( $T = 6000$  de zile) a celor două populații de celule pentru valorile parametrice aferente din Tabelul 2.2. Așa cum putem observa, în ambele cazuri, populația de celule stem normale  $x(t)$  tinde către 0, în timp ce populația de celule stem anormale  $y(t)$  tinde spre valoarea  $D$ .

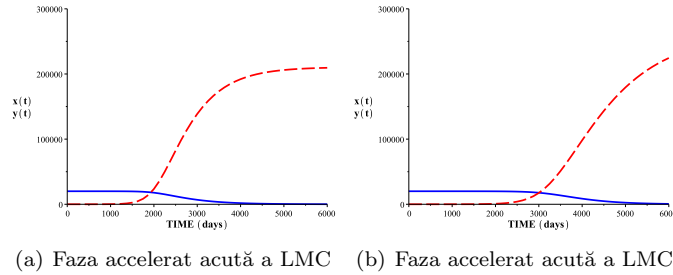


Figura 2.3: Comportamentul populațiilor de celule stem normale și anormale în Cazurile II și III, având condițiile inițiale: (a)  $x(0) = 2 \times 10^4$ ,  $y(0) = 1$ ; (b)  $x(0) = 2 \times 10^4$ ,  $y(0) = 1$ .

Fig.	$a$	$b_1 \times 10^{-4}$	$b_2 \times 10^{-4}$	$c$	$A$	$B \times 10^{-4}$	$C$	$S - S$
2.2(a)	0.005	0.75	0.38	0.002	0.01	0.19	0.009	$(d, 0)$
2.2(b)	0.005	0.75	0.38	0.002	0.01	0.19	0.007	$(x^*, y^*)$
2.2(c)	0.005	0.75	0.38	0.002	0.01	0.19	0.004	$(0, D)$
2.3(a)	0.005	0.75	0.38	0.002	0.01	0.19	0.002	$(0, D)$
2.3(b)	0.005	0.75	0.38	0.002	0.006	0.19	0.001	$(0, D)$

Tabelul 2.2: Valori ale parametrilor pentru simulări.  $S - S$  = puncte de echilibru;  $d = 2 \times 10^4$  (normal);  $D$  = parametru variabil (anormal).

Figura 2.4 prezintă portretul fazic al sistemului (2.4) în faza normală  $D < d$ , în faza cronică  $d < D < (b_1/b_2)d$  și în faza accelerat acută  $(b_1/b_2)d < D$ .

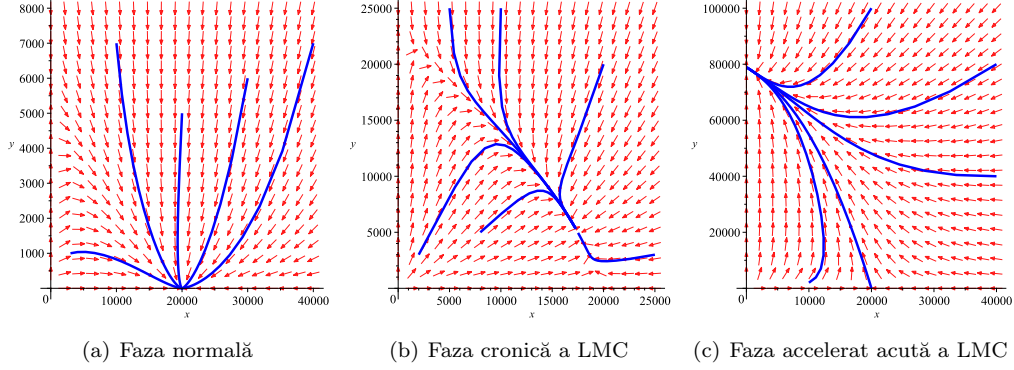


Figura 2.4: Portretul fazic al sistemului bidimensional (2.4), în faza normală (a)  $D < d$ , în FC-LMC (b)  $d < D < (b_1/b_2)d$ , și în FAA-LMC (c)  $(b_1/b_2)d < D$ . Orbitale  $(x(t), y(t))$  se apropie de unicul punct de echilibru asimptotic stabil  $(d, 0)$ , în cazul (a);  $(x^*, y^*)$ , în cazul (b); și, în final,  $(0, D)$ , în cazul (c).

## 2.6 Modelul extins la celulele terminal diferențiate

Lucrând la nivelul celulelor stem primitive, nu există un mod comun de a determina mărimea ambelor populații de celule (normale și anormale). Prin urmare, ar fi util să avem o reflectare a evoluției celulelor stem primitive la nivelul celulelor terminal diferențiate, mult mai ușor de estimat prin teste de sânge regulate.

Această idee apare pentru prima oară în F. Michor et al. [68], și aplicată modelului nostru matematic duce la sistemul extins de opt ecuații

$$\begin{aligned}
 x_1'(t) &= \frac{a_1 x_1}{1 + b_1 x_1 + b_2 y_1} - c_1 x_1 & \text{(CSN)} & \quad y_1'(t) = \frac{A_1 y_1}{1 + B(x_1 + y_1)} - C_1 y_1 & \text{(CSA)} \\
 x_2'(t) &= a_2 x_1 - c_2 x_2 & \text{(CPN)} & \quad y_2'(t) = A_2 y_1 - C_2 y_2 & \text{(CPA)} \\
 x_3'(t) &= a_3 x_2 - c_3 x_3 & \text{(CDN)} & \quad y_3'(t) = A_3 y_2 - C_3 y_3 & \text{(CDA)} \\
 x_4'(t) &= a_4 x_3 - c_4 x_4 & \text{(CTN)} & \quad y_4'(t) = A_4 y_3 - C_4 y_4 & \text{(CTA)}.
 \end{aligned}$$

Aici,  $x_2(t)$ ,  $y_2(t)$  reprezintă populațiile de celule progenitoare (CP) normale (N) și anormale (A);  $x_3(t)$ ,  $y_3(t)$  reprezintă populațiile de celule diferențiate (CD) normale (N) și anormale (A);  $x_4(t)$ ,  $y_4(t)$  reprezintă populațiile de celule terminal diferențiate (CT), normale (N) și anormale (A). Noii parametri  $a_2$ ,  $A_2$  sunt ratele la care celulele progenitoare normale și anormale sunt produse din celule stem normale și anormale;  $a_3$ ,  $A_3$  sunt ratele la care celulele diferențiate normale și anormale sunt produse din celule progenitoare normale și anormale;  $a_4$ ,  $A_4$  sunt ratele la care celulele terminal diferențiate, normale și anormale, sunt produse din celule diferențiate normale și anormale iar  $c_2$ ,  $c_3$ ,  $c_4$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  sunt ratele de deces ale celulelor progenitoare normale și anormale, celulelor diferențiate și terminal diferențiate.

În stare de echilibru, presupunând că într-un corp de adult sănătos numărul de celule stem este  $d = x_1^* = 2 \times 10^5$ , numărul de celule progenitoare este  $x_2^* = 1 \times 10^8$ , numărul de celule diferențiate este  $x_3^* = 1 \times 10^{10}$  iar numărul de celule terminal diferențiate este  $x_4^* = 1 \times 10^{12}$  (vezi F. Michor et al. [68]). În consecință, în stare de echilibru, avem pentru celulele progenitoare  $a_2 x_1^* - c_2 x_2^* = 0$ , de unde  $a_2/c_2 = x_2^*/x_1^* = 5 \times 10^2$ , pentru celulele diferențiate  $a_3 x_2^* - c_3 x_3^* = 0$ , de unde  $a_3/c_3 = x_3^*/x_2^* =$

$1 \times 10^2$ , și pentru celulele terminal diferențiate  $a_4x_3^* - c_4x_4^* = 0$ , de unde  $a_4/c_4 = x_4^*/x_3^* = 1 \times 10^2$ . Prin urmare, dacă  $c_2 = 0.008$ ,  $c_3 = 0.05$  și  $c_4 = 1$  (vezi F. Michor et al. [68]), atunci  $a_2 = 4$ ,  $a_3 = 5$ , și  $a_4 = 100$ . De asemenea presupunem că  $A_2 = 2a_2$ ,  $A_3 = 2a_3$ ,  $A_4 = a_4$  și  $C_2 = c_2$ ,  $C_3 = c_3$ ,  $C_4 = c_4$ .

Notăm că dacă

$$(x_{1E}, y_{1E})$$

este orice punct de echilibru (E) al sistemului inițial (2.4), atunci

$$\begin{aligned} & (x_{1E}, y_{1E}, a_2x_{1E}/c_2, A_2y_{1E}/C_2, a_2a_3x_{1E}/c_2c_3, A_2A_3y_{1E}/C_2C_3, \\ & a_2a_3a_4x_{1E}/c_2c_3c_4, A_2A_3A_4y_{1E}/C_2C_3C_4) \end{aligned}$$

este un echilibru al sistemului extins, iar cele două puncte de echilibru au aceeași proprietate de stabilitate. Prin urmare, a lucra la nivelul celulelor stem primitive este echivalent cu a lucra la nivelul oricărei clase succesive de celule. Așadar, dacă prin teste de sânge se poate estima rația stării constante  $x_{4E}/y_{4E}$  între celulele terminal diferențiate sănătoase și nesănătoase ca fiind egală cu  $\lambda$ , atunci putem calcula imediat rația stării de echilibru analogice celulelor diferențiate, progenitoare și stem, după cum urmează:

$$\frac{x_{3E}}{y_{3E}} = \lambda \frac{A_4c_4}{a_4C_4}, \quad \frac{x_{2E}}{y_{2E}} = \lambda \frac{A_3A_4c_3c_4}{a_3a_4C_3C_4}, \quad \frac{x_{1E}}{y_{1E}} = \lambda \frac{A_2A_3A_4c_2c_3c_4}{a_2a_3a_4C_2C_3C_4}.$$

Figurile 2.5 (a)-(d) arată că există într-adevăr, un paralelism între comportamentele populațiilor de celule normale și anormale în toate cele patru compartimente celulare.

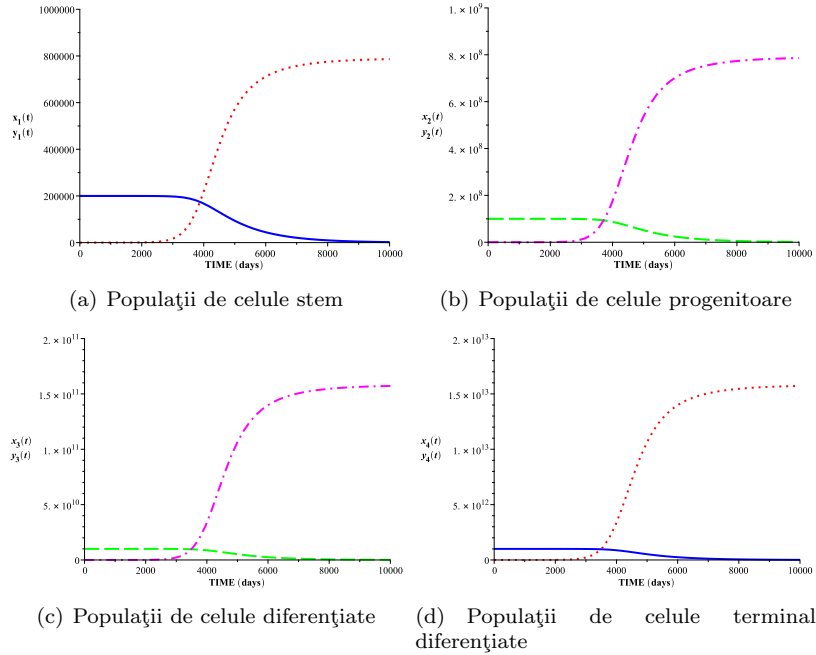


Figura 2.5: Comportamentul (a) populațiilor de celule stem, (b) populațiilor de celule progenitoare, (c) populațiilor de celule diferențiate și (d) populațiilor de celule terminal diferențiate pentru valorile parametrilor:  $a_1 = 0.005$ ,  $a_2 = 4$ ,  $a_3 = 5$ ,  $a_4 = 100$ ,  $b_1 = 0.75 \times 10^{-5}$ ,  $b_2 = 0.38 \times 10^{-5}$ ,  $c_1 = 0.002$ ,  $c_2 = 0.008$ ,  $c_3 = 0.05$ ,  $c_4 = 1$ ,  $A_1 = 0.01$ ,  $A_2 = 8$ ,  $A_3 = 10$ ,  $A_4 = 100$ ,  $B = 0.19 \times 10^{-5}$ ,  $C_1 = 0.004$ ,  $C_2 = c_2$ ,  $C_3 = c_3$ ,  $C_4 = c_4$ , și condițiile inițiale:  $x_1(0) = 2 \times 10^5$ ,  $x_2(0) = 1 \times 10^8$ ,  $x_3(0) = 1 \times 10^{10}$ ,  $x_4(0) = 1 \times 10^{12}$ ,  $y_1(0) = y_2(0) = y_3(0) = y_4(0) = 1$ .

---

## Capitolul 3

# Probleme de Optimizare în Leucemia Mieloidă Cronică

---

Mulți autori au studiat diferite tipuri de probleme de optimizare aplicate în științele naturii, dintre care Y. Cherruault [16], C.J.S. Alves et al. [7], Y. Wang et al. [108] și G. Cedersund et al. [15]. Din numeroasele lucrări în care sunt studiate probleme de optimizare și control optimal, aplicate în leucemia mieloidă cronică, le menționăm pe cele ale lui S. Nanda et al. [71], B. Ainseba și C. Benosman [5], Q. He et al. [37], S.B. Mendrazitsky et al. [65, 66].

Ceea ce urmează să elaborăm în acest capitol, bazat pe modelul (2.4), este o abordare matematică a terapiei optimale pentru pacienți individuali în leucemia mieloidă cronică. Mai realist, în loc să țintim spre o eradicare completă a cancerului, explorăm terapii ipotetice îndreptate spre celulele anormale care schimbă echilibrul către hematopoieza normală și astfel oferă un avantaj celulelor stem hematopoietice normale față de omoloagele lor, celulele stem anormale.

Acest capitol este structurat în patru secțiuni. În **Secțiunea 3.1** prezentăm problema de optimizare bazată pe modelul matematic (2.4) prezentat în Capitolul 2.

**Secțiunea 3.2** prezintă două scenarii terapeutice care sunt legate de *obiectivul* principal al diminuării raportului  $y^*/x^*$  celulelor anormale și normale sub un prag prescris. În continuare, în **Secțiunea 3.3** considerăm un medicament ce acționează pe mai mulți parametri, iar rezultatele sunt comparate cu cele din Secțiunea 3.2. Este demonstrat că utilizarea unui medicament ce inhibă simultan mai mult de un parametru cinetic permite o doză/toxicitate/cost total mai mic în comparație cu inhibarea unui singur parametru.

În ultima secțiune, **Secțiunea 3.4**, prezentăm o aplicație bazată pe modelul extins la celulele terminal diferențiate, studiat în Secțiunea 2.6 din Capitolul 2. Rezultatul principal din această secțiune compară rezultatele obținute atunci când medicamentul acționează asupra a două clase de celule, cu cele obținute în cazul în care medicamentul acționează numai asupra clasei de celule progenitoare.

Majoritatea rezultatelor acestui capitol sunt cuprinse în lucrarea [77].

### 3.1 Problema de optimizare

Modelul matematic Dingli-Michor (1), precum și modelul (2.4), au fost dezvoltate pentru a descrie dinamica în compartimentul celulelor stem, dar ele pot fi, de asemenea, utilizate și pentru orice alt compartiment al hematopoiezei, ca cel al celulelor progenitoare, celulelor diferențiate și terminal diferențiate. Desigur, parametrii modelului sunt diferiți de la un nivel (compartiment) la altul. Ba chiar mai mult, la orice nivel, ratele de înlocuire includ ratele de tranziție către următorul nivel și ratele de deces, în timp ce ratele de creștere depind de proliferarea celulelor în compartimentul anterior (cu excepția primului nivel de celule stem primitive, unde creșterea înseamnă auto-regenerare).

În continuare, vom efectua analiza sub presupunerea că la fiecare nivel, condiția  $D < d/s$  este satisfăcută. Pentru simplificare, analiza noastră este realizată doar pentru compartimentul celulelor



stem din măduvă, astfel încât condiția cazului cronic

$$d < D < \frac{d}{s}$$

are loc, unde  $s = b_2/b_1$  și  $s < 1$ . În mod normal, un rezultat mai bun este posibil dacă mai multe nivele de celule sunt tratate simultan.

Din moment ce tratamentul nostru doar îmbunătățește echilibrul dintre celulele anormale și cele normale, avem nevoie de câteva criterii pentru a estima gradul de îmbolnăvire și răspunsul la tratament.

Gradul de îmbolnăvire poate fi estimat de poziția lui  $D$  în intervalul  $[d, d/s]$ . Cu cât  $D$  este mai departe de  $d$ , cu atât este mai mare încărcătura leucemică. O măsură precisă a acestei locații este raportul

$$\frac{D-d}{\frac{d}{s}-D}.$$

Similar, putem lua în considerare raportul  $y^*/x^*$ . În virtutea expresiilor

$$x^* = \left(\frac{1}{s} - 1\right)^{-1} \left(\frac{d}{s} - D\right) \quad \text{și} \quad y^* = (1-s)^{-1} (D-d),$$

între cei doi indicatori, există următoarea relație

$$\frac{y^*}{x^*} = \frac{1}{s} \cdot \frac{D-d}{\frac{d}{s}-D}. \quad (3.1)$$

Ambii indicatori depind de raportul  $D/d$ , care poate servi ca o măsură a gradului de îmbolnăvire. În mod similar, putem considera raportul

$$\beta = \frac{y^*}{2x^* + y^*}, \quad (3.2)$$

care poate fi pus în legătură cu teste de laborator de rutină, cum ar fi procentajul BCR-ABL. Acest test măsoară expresia relativă a genei anormale BCR-ABL în comparație cu cea a ABL. Cu toate acestea, din moment ce ampliconul ABL este, de asemenea, conținut în BCR-ABL, numitorul este proporțional cu ambele celule maligne și non-maligne. Factorul 2 în (3.2) este necesar din moment ce fiecare celulă non-malignă conține două gene ABL. Așadar, pentru a obține informații despre încărcătura leucemică dintr-un anumit compartiment, analiza trebuie făcută pe o subpopulație de celule. O astfel de analiză este posibilă datorită faptului că ierarhia hematopoietică este bine înțeleasă (vezi E. Hideo et al. [41]) și că diferite tipuri de celule pot fi izolate prin citometrie de flux (folosind anticorpi fluorescenți împotriva markerilor de suprafață, vezi L.A. Herzenberg et al. [40]). Chiar dacă o astfel de strategie nu este de obicei folosită în cadrul clinic, tehnologia necesară pentru o astfel de abordare este deja disponibilă. În consecință, putem considera că procentajul BCR-ABL poate fi estimat pentru compartimentul celulelor stem folosind markerii de suprafață corespunzători.

Raportându-ne la (2.6), orice terapie ce țintește celulele anormale ar trebui să scadă  $D$  prin creșterea parametrilor de eliminare/deces și sensibilitate  $C$  și  $B$ , și prin scăderea ratei de creștere  $A$ . Dimpotrivă, dacă terapia este direcționată către celulele normale, atunci o creștere a lui  $d$  este așteptată prin descreșterea parametrilor de eliminare/deces și sensibilitate  $c$  și  $b_1$ , și prin mărirea ratei de creștere  $a$ . Acest tip de intervenție poate fi modelat folosind un răspuns farmacodinamic indirect. Fie  $d_m$ ,  $D_m$ ,  $s_m$ ,  $x_m^*$ ,  $y_m^*$  valorile lui  $d$ ,  $D$ ,  $s$ ,  $x^*$  și  $y^*$  modificate prin terapie, și fie factorii  $v_1$ ,  $v_2$ ,  $v_3$ ,  $v_4$ ,  $v_5$  ce oferă amplitudinea modificărilor conform următoarelor formule

$$D_m = \frac{1}{v_2 B} \left( v_1 \frac{A}{C} - 1 \right), \quad d_m = \frac{1}{v_4 b_1} \left( v_3 \frac{a}{c} - 1 \right) \quad \text{și} \quad s_m = v_5 s,$$

unde

$$v_1, v_4 \leq 1, \quad v_2, v_3 \geq 1 \quad \text{și} \quad v_5 < s^{-1}. \quad (3.3)$$

Atunci  $d < d_m$ ,  $D > D_m$ ,  $s_m < 1$ , și dacă faza cronică încă persistă, adică,  $d_m < D_m < s_m^{-1}d_m$ , atunci următoarele nivele noi homeostatice, sunt atinse

$$x_m^* = \left( \frac{1}{s_m} - 1 \right)^{-1} \left( \frac{d_m}{s_m} - D_m \right) \quad \text{și} \quad y_m^* = (1 - s_m)^{-1} (D_m - d_m).$$

Notăm că, dacă  $v_5 = 1$ , atunci  $s_m = s$  și în consecință inegalitatea

$$D_m < s_m^{-1}d_m \quad (3.4)$$

are loc. În caz contrar, dacă  $v_5 > 1$ , atunci  $s_m > s$  și există riscul ca sistemul să treacă la o stare accelerat acută, prin urmare condiția (3.4) poate fi adăugată ca o constrângere.

Presupunem că un medicament modifică unul sau mai mulți parametri cinetici. Răspunsul sistemului la intervenție poate fi descris printr-un răspuns farmacodinamic indirect (vezi N.L. Dayneka et al. [25]) cum ar fi

$$v(t) = 1 - \frac{C_p(t)}{C_p(t) + IC_{50}},$$

unde  $C_p$  reprezintă concentrația plasmatică a medicamentului (sau a oricărui alt parametru farmacocinetic, cum ar fi zona de sub curbă (ZSC)) și  $IC_{50}$  reprezintă o constantă ce poate fi interpretată ca și concentrația medicamentului ce produce 50% din inhibiția maximă. Mai general, funcția de răspuns depinde de parametrul farmacocinetic conform următoarei formule

$$v(t) = 1 - \frac{C_p^{\frac{1}{\theta}}(t)}{C_p^{\frac{1}{\theta}}(t) + IC_{50}},$$

unde  $\theta$  reprezintă un parametru ce controlează panta abruptă (gradul de înclinare) a răspunsului. Considerăm concentrația serului medicamentului în faza stabilă ca fiind proporțională cu **doza**  $J$  printr-o constantă  $\alpha$  și de asemenea, putem considera că termenul inhibitor depinde direct de doză, prin urmare, putem exclude dependența de timp. Așadar, funcția de răspuns a parametrului cinetic depinde de doză conform formulei următoare

$$v = 1 - \frac{(\alpha J)^{\frac{1}{\theta}}}{(\alpha J)^{\frac{1}{\theta}} + IC_{50}}.$$

Prin împărțirea celui de-al doilea termen la  $\alpha^{\frac{1}{\theta}}$  și redenumind  $IC_{50}/\alpha^{\frac{1}{\theta}}$  ca  $p$ , obținem

$$v = 1 - \frac{J^{\frac{1}{\theta}}}{J^{\frac{1}{\theta}} + p}.$$

Exprimându-l pe  $J$  în termeni de  $v$  și  $p$ , obținem

$$J = p \left( \frac{1}{v} - 1 \right)^{\theta}. \quad (3.5)$$

Formula (3.5) poate fi aplicată la  $v_1$  și  $v_4$  care sunt mai mici sau egali ca unu ( $\leq 1$ ). În cazul lui  $v_2$ ,  $v_3$  și  $v_5$ , care sunt mai mari sau egali ca unu ( $\geq 1$ ), funcția de răspuns poate fi scrisă ca

$$J = p(v - 1)^{\theta}. \quad (3.6)$$

Prin combinarea formulelor (3.5) și (3.6) pentru cazul general al unui medicament ce modifică toți parametrii cinetici, obținem pentru doza  $J$ , expresia

$$J = p_1 \left( \frac{1}{v_1} - 1 \right)^{\theta_1} + p_2 (v_2 - 1)^{\theta_2} + p_3 (v_3 - 1)^{\theta_3} + p_4 \left( \frac{1}{v_4} - 1 \right)^{\theta_4} + p_5 (v_5 - 1)^{\theta_5}. \quad (3.7)$$

Aici, exponenții pozitivi  $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4$  și  $\theta_5$  dau rapiditatea creșterii lui  $J$  când  $1/v_1, v_2, v_3, 1/v_4, v_5$  tind spre infinit, și  $p_1, p_2, p_3, p_4, p_5$  sunt factorii de proporționalitate ai dozei. Acest tip de răspuns poate fi aplicat cu ușurință pentru a modela alți parametri, cum ar fi **costul** sau **toxicitatea** unui medicament.

În particular, putem considera expresia

$$J = p_1 \left( \frac{1}{v_1} - 1 \right) + p_2 (v_2 - 1) + p_3 (v_3 - 1) + p_4 \left( \frac{1}{v_4} - 1 \right) + p_5 (v_5 - 1), \quad (3.8)$$

sau versiunea sa quadratică

$$J = p_1 \left( \frac{1}{v_1} - 1 \right)^2 + p_2 (v_2 - 1)^2 + p_3 (v_3 - 1)^2 + p_4 \left( \frac{1}{v_4} - 1 \right)^2 + p_5 (v_5 - 1)^2. \quad (3.9)$$

În comparație cu (3.8), expresia (3.9) și, mai general, (3.7), este mult mai sensibilă la valorile amplitudinilor  $v_1, \dots, v_5$  îndepărtate de valoarea fără acțiune 1.

Reținem că valoarea 1 a oricărui termen de inhibare  $v_i$  înseamnă că parametrul cinetic corespunzător nu este modificat. Prin urmare, putem lua în considerare protocoalele de tratament care modifică doar unul dintre cei cinci parametri cinetici, doi, trei, patru sau chiar pe toți cinci, fără a schimba expresia funcției obiectiv  $J$ . În fiecare caz, problema constă în determinarea factorilor  $v_1, \dots, v_5$  astfel încât **doza/toxicitatea/costul** total să fie minim și indicatorul de îmbolnăvire să fie mai mic decât o valoare dorită. Desigur, diferite regimuri de tratamente pot da, mai mult sau mai puțin, aceeași **doză/toxicitate/cost** minimal. Prin urmare, criteriile suplimentare (pe lângă doză/toxicitate/cost) care influențează decizia terapeutică pot fi, de asemenea, adăugate modelului nostru. Așadar, o problemă de interes medical, este compararea acestor protocoale în conformitate cu diferite criterii adiționale.

Conform indicatorului ales și numărului de parametri cinetici influențați de medicament, primul lucru pe care îl luăm în considerare este problema dozaului optim al medicamentului ce modifică doar un parametru cinetic (un medicament selectiv) și apoi un medicament neselectiv ce influențează simultan mai mult de un singur parametru cinetic.

## 3.2 Doza optimă personalizată a unui medicament selectiv

Prin medicament selectiv ne referim la un medicament ce acționează doar pe un singur parametru.

Presupunând că folosind teste corespunzătoare, nivelul BCR-ABL  $\beta$  este calculat pentru compartimentul celulelor stem. Din expresia matematică (3.2) se poate obține raportul  $y^*/x^*$  și anume

$$\frac{y^*}{x^*} = \frac{2\beta}{(1-\beta)}.$$

Folosind (3.1), unde  $s$  e considerat a fi  $< 1$  (vezi Capitolul 2), de exemplu alegem  $s$  să fie  $1/2$ , obținem valoarea lui  $D$ ,

$$D = (1 + \beta)d,$$

și luăm în calcul două situații diferite.

### Prima situație.

În prima situație considerăm un medicament ce acționează numai asupra ratei de proliferare  $A$  din

sistemul (2.4). Expresia lui  $D$  din (2.6), unde  $B$  este cunoscut, dă rata de proliferare relativă  $\rho = A/C$ , anume

$$\rho = 1 + (1 + \beta)Bd.$$

După diagnostic, pacientul este tratat cu o doză standard  $J_0$  și răspunsul este evaluat ceva timp mai târziu de noul BCR-ABL  $\beta_0$  care, precum mai sus, dă rata de proliferare relativă după tratament

$$\rho_0 = 1 + (1 + \beta_0)Bd.$$

Prin urmare, după începerea tratamentului, rata relativă de proliferare  $\rho$  a fost modificată de factorul  $v_0 = \rho_0/\rho$ . Observăm că în cazul de leucemie mieloidă cronică timpul necesar pentru ca sistemul să ajungă la noua stare de echilibru poate fi de câțiva ani. Acum, din expresia dozei date de (3.8),

$$J = p \left( \frac{1}{v} - 1 \right)^\theta,$$

putem găsi factorul de proporționalitate  $p$  al dozei și anume

$$p = J_0 / \left( \frac{1}{v_0} - 1 \right)^\theta = J_0 \left( \frac{1 + (1 + \beta_0)Bd}{(\beta - \beta_0)Bd} \right)^\theta.$$

În această etapă putem prescrie doza personalizată pentru un target dat  $\beta_*$ , la ceva timp după atingerea noii stări de echilibru (de exemplu  $\beta_* = 0.05\%$ ),

$$J_1 = J_0 \left( \frac{(\beta - \beta_*)(1 + (1 + \beta_0)Bd)}{(\beta - \beta_0)(1 + (1 + \beta_*)Bd)} \right)^\theta.$$

Rămâne de făcut o alegere pentru exponentul  $\theta$ . Putem face acest lucru dacă stabilim un prag minim ca răspuns la doza maximă  $J_{max}$ , astfel încât dacă răspunsul este mai mare decât această valoare, atunci tratamentul este considerat inefficient. În cazul compartimentului de celule terminal diferențiate, ghidurile ELN (European LeukemiaNet) susțin că după 18 luni, BCR-ABL ar trebui să fie sub 1%. În cazul celulelor stem, noi ghiduri ar trebui să fie dezvoltate. Aici considerăm că după primirea unei doze maxime, noul nivel BCR-ABL ar trebui să fie cel puțin media dintre nivelul la diagnostic și targetul BCR-ABL  $(\beta_* + \beta)/2$ . Prin urmare, cu  $J_{max}$  în loc de  $J_1$  și  $(\beta_* + \beta)/2$  în loc de  $\beta_0$ , și aplicând logaritmul obținem

$$\theta = \frac{\ln(J_{max}/J_0)}{\ln \gamma},$$

unde

$$\gamma = \frac{2 + (2 + \beta_* + \beta)Bd}{1 + (1 + \beta_*)Bd}.$$

Este demn de remarcat dependența lui  $\theta$  de gradul inițial de îmbolnăvire al pacientului  $\beta$ , și dependența atât a factorului de proporționalitate  $p$  al dozei cât și al dozei optime  $J_1$  de  $\beta$  și  $\beta_0$ , adică de gradul de îmbolnăvire al pacientului și de răspunsul pacientului la doza standard.

Sub administrarea dozei  $J_1$ , nivelul BCR-ABL trebuie menținut sub nivelul dorit  $\beta_*$ . Cu toate acestea, în timp, pacienții pot dezvolta rezistență la medicament. Într-o astfel de situație, o doză suplimentară poate fi luată în considerare ca o primă alternativă. Doza optimă suplimentară  $J_s$  poate fi determinată prin repetarea procedurii explicate anterior și este dată de

$$J_s = J_{0s} \left( \frac{(\beta_n - \beta_*)(1 + (1 + \beta_{n+1})Bd)}{(\beta_n - \beta_{n+1})(1 + (1 + \beta_*)Bd)} \right)^{\theta_1},$$

unde  $\beta_n$  este nivel de transcriere la al n-lea test (ultimul test) de monitorizare, mai mare decât cel vizat  $\beta_*$ ,  $J_{0s}$  este orice doză suplimentară de test și  $\beta_{n+1}$  este răspunsul la doza  $J_1 + J_{0s}$ . De asemenea,

$$\theta_1 = \frac{\ln(J_{max} - J_1/J_{0s})}{\ln \gamma_1}, \quad \gamma_1 = \frac{2 + (2 + \beta_* + \beta_n)Bd}{1 + (1 + \beta_*)Bd}.$$

Prin urmare, tratamentul trebuie să continue cu noua doză  $J_1 + J_s$ . Teoretic, o doză suplimentară poate fi considerată la fiecare test de monitorizare ce arată un nivel de transcriere peste  $\beta_*$ , în condițiile în care starea de echilibru a fost atinsă.

**A doua situație.**

În cea de-a doua situație, considerăm un medicament ce acționează numai asupra sensibilității micromediului măduvei osoase  $B$  din sistemul (2.4). Folosind (3.1), unde  $s$  este  $1/2$ , obținem pentru  $B$  valoarea

$$B = \frac{A - C}{(1 + \beta)Cd},$$

care reprezintă sensibilitatea celulelor anormale.

Am aplicat aceleași proceduri ca și în prima situație și avem valoarea post tratament a sensibilității la micromediu

$$B_0 = \frac{A - C}{(1 + \beta_0)Cd}.$$

După tratament, valoarea sensibilității la micromediu  $B$  a fost modificată de către factorul  $v_0 = B_0/B$ .

Putem găsi factorul de proporționalitate  $p$  al dozei din

$$J_0 = p(v_0 - 1)^\theta,$$

și anume

$$p = J_0 \left( \frac{1 + \beta_0}{\beta - \beta_0} \right)^\theta,$$

și putem prescrie doza personalizată pentru un target dat  $\beta_*$ , care este

$$J_1 = J_0 \left( \frac{(\beta - \beta_*)(1 + \beta_0)}{(\beta - \beta_0)(1 + \beta_*)} \right)^\theta.$$

Rămâne să determinăm exponentul  $\theta$  prin aplicarea aceleiași idei ca în prima situație. În același mod obținem

$$\theta = \frac{\ln(J_{max}/J_0)}{\ln \gamma}, \quad \text{unde } \gamma = \frac{2 + \beta_* + \beta}{1 + \beta_*}.$$

### 3.3 Probleme de optimizare asociate unui medicament neselectiv

În această secțiune facem referire la medicamente neselective, adică medicamente ce acționează pe mai mulți parametri.

**Prima problemă de optimizare asociată unui medicament neselectiv**

Îmbunătățirea recentă a cunoștințelor în domeniul industriei medicamentelor a dus la dezvoltarea unor terapii țintite ce pot modifica o cale specifică a bolii. Chiar dacă această strategie ar putea scădea nivelul toxicității prin reducerea efectelor *off-target*, utilizarea terapiilor țintite poate duce, de asemenea, la o descreștere în eficiență, prin permiterea tumorii să aibă acces la mai multe mecanisme de scăpare.

Prima situație cu mai multe ținte farmacologice are ca principal obiectiv garantarea cu o doză/toxicitate/cost minim, că raportul dintre valorile homeostatice leucemice modificate și inițiale  $D_m$  și  $D$  este sub un număr ales  $q < 1$ , și raportul dintre valorile homeostatice normale modificate și inițiale  $d_m$  și  $d$  este mai mare decât un anumit număr dat  $r > 1$ , adică

$$D_m \leq qD \quad \text{și} \quad d_m \geq rd.$$

Inegalitățile menționate anterior dau

$$\frac{D_m}{d_m} \leq qr^{-1} \frac{D}{d},$$

unde  $qr^{-1} < 1$ , ce asigură un grad îmbunătățit al bolii în concordanță cu indicatorul de estimare  $D/d$ . Pentru simplitate, presupunem că parametrul  $s$  al sensibilității relative nu e modificat, prin urmare  $v_5 = 1$  ceea ce garantează că sistemul rămâne în faza cronică  $D_m < s^{-1}d_m$ . Așadar, pentru prima problemă de optimizare a medicamentului neselectiv, funcția **doză/toxicitate/cost** de tip (3.8) este

$$J = p_1 \left( \frac{1}{v_1} - 1 \right) + p_2 (v_2 - 1) + p_3 (v_3 - 1) + p_4 \left( \frac{1}{v_4} - 1 \right).$$

Găsirea parametrilor  $v_1, v_2, v_3$  și  $v_4$  înseamnă a rezolva **problema de optimizare convexă** cu funcția obiectiv  $J$ ,

$$\begin{aligned} &\text{Minimizăm } J \\ &\text{În condițiile } \varphi_i(v) \leq 0, \quad i = 1, \dots, 6, \end{aligned}$$

unde  $v = (v_1, v_2, v_3, v_4) \in \mathbb{R}_+^4$ ,

$$\begin{aligned} \varphi_1(v) &= v_1 - 1, & \varphi_2(v) &= 1 - v_2, \\ \varphi_3(v) &= v_1 \frac{A}{BC} - v_2 q \left( \frac{A}{BC} - \frac{1}{B} \right) - \frac{1}{B}, \\ \varphi_4(v) &= 1 - v_3, & \varphi_5(v) &= v_4 - 1, \\ \varphi_6(v) &= -v_3 \frac{a}{b_1 c} + v_4 r \left( \frac{a}{b_1 c} - \frac{1}{b_1} \right) + \frac{1}{b_1}. \end{aligned}$$

Pentru a rezolva această problemă folosim Teorema Kuhn-Tucker (vezi V.G. Karmanov [51] și M. Luptăciik [58]). Fie  $L(v, u)$  Lagrangeanul asociat problemei de optimizare convexă

$$L(v, u) = J(v) + \langle u, \varphi(v) \rangle,$$

unde  $u \in \mathbb{R}_+^6$ ,  $\varphi(v)$  este vectorul  $(\varphi_1(v), \dots, \varphi_6(v))$  și prin  $\langle u, \varphi(v) \rangle$  ne referim la  $u_1 \varphi_1(v) + \dots + u_6 \varphi_6(v)$ . Atunci, o soluție a problemei de optimizare este un punct  $v \in \mathbb{R}_+^4$  pentru care există  $u \in \mathbb{R}_+^6$  astfel încât perechea  $u, v$  este un punct șa al Lagrangeanului, adică:

$$\begin{aligned} \nabla_v L(v, u) &\geq 0, \\ \langle v, \nabla_v L(v, u) \rangle &= 0, \\ \nabla_u L(v, u) &\leq 0, \\ \langle u, \nabla_u L(v, u) \rangle &= 0. \end{aligned} \tag{3.10}$$

Presupunem că  $v_i \neq 1$  pentru  $i = 1, \dots, 4$ , ceea ce înseamnă că primii patru parametri sunt modificați. Prin urmare  $\nabla_u L(v, u)$  este vectorul

$$\begin{aligned} &(v_1 - 1, 1 - v_2, v_1 \frac{A}{BC} - v_2 q \left( \frac{A}{BC} - \frac{1}{B} \right) - \frac{1}{B}, \\ &1 - v_3, v_4 - 1, -v_3 \frac{a}{b_1 c} + v_4 r \left( \frac{a}{b_1 c} - \frac{1}{b_1} \right) + \frac{1}{b_1}), \end{aligned}$$

din ultimele două condiții din (3.10), găsim

$$u_1 = u_2 = u_4 = u_5 = 0,$$

în timp ce din primele două condiții din (3.10),

$$\nabla_v L(v, u) = 0,$$

acesta este

$$\begin{aligned} -\frac{p_1}{v_1^2} + u_3 \frac{A}{BC} &= 0, \\ p_2 - u_3 q \left( \frac{A}{BC} - \frac{1}{B} \right) &= 0, \\ p_3 - u_6 \frac{a}{b_1 c} &= 0, \\ -\frac{p_4}{v_4^2} + u_6 r \left( \frac{a}{b_1 c} - \frac{1}{b_1} \right) &= 0. \end{aligned}$$

Rezolvând obținem

$$u_3 = \frac{p_2 BC}{q(A-C)}, \quad u_6 = \frac{p_3 b_1 c}{a}, \quad v_1 = \left( \frac{p_1 q(A-C)}{p_2 A} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad v_4 = \left( \frac{ap_4}{p_3 r(a-c)} \right)^{\frac{1}{2}}.$$

În final, din moment ce  $u_3 \neq 0$  și  $u_6 \neq 0$ , folosind din nou primele două condiții din (3.10), obținem  $v_2$  și  $v_3$ , și astfel soluția optimă

$$\begin{aligned} v_1 &= \left( \frac{p_1 q(A-C)}{p_2 A} \right)^{\frac{1}{2}}, & v_2 &= \frac{\left( \frac{p_1 q A(A-C)}{p_2} \right)^{\frac{1}{2}} - C}{q(A-C)}, \\ v_3 &= \frac{\left( \frac{p_4 r a(a-c)}{p_3} \right)^{\frac{1}{2}} + c}{a}, & v_4 &= \left( \frac{ap_4}{p_3 r(a-c)} \right)^{\frac{1}{2}}. \end{aligned}$$

Merită menționat că, pe  $v_i$  condițiile garantează că soluția optimă corespunzătoare este diferită de 1, ceea ce înseamnă că al  $i$ -lea parametru este modificat. Așadar, în termeni de creștere relativă, ratele  $A/C$  și  $a/c$  ale celulelor anormale și normale, dau

$$\begin{aligned} v_1 < 1 & \text{ dacă și numai dacă } \frac{p_1}{p_2} > \frac{\left( q \left( \frac{A}{C} - 1 \right) + 1 \right)^2}{q \frac{A}{C} \left( \frac{A}{C} - 1 \right)}, \\ v_2 > 1 & \text{ dacă și numai dacă } \frac{p_1}{p_2} < \frac{\frac{A}{C}}{q \left( \frac{A}{C} - 1 \right)}, \\ v_3 > 1 & \text{ dacă și numai dacă } \frac{p_4}{p_3} > \frac{\frac{a}{c} - 1}{r \frac{a}{c}}, \\ v_4 < 1 & \text{ dacă și numai dacă } \frac{p_4}{p_3} < \frac{r \left( \frac{a}{c} - 1 \right)}{\frac{a}{c}}. \end{aligned}$$

Deși avem soluția analitică dată mai sus, o soluție numerică este posibilă și ușor de obținut folosind *softuri* matematice precum Matlab, Maple sau Mathematica.

### A doua problemă de optimizare asociată unui medicament neselectiv

Cel de-al doilea scenariu pentru un medicament neselectiv utilizează o abordare similară ca cea anterioară, dar de această dată răspunsul este evaluat în funcție de raportul  $y^*/x^*$ . Prin urmare, impunem o condiție pe  $y^*/x^*$

$$\frac{y_m^*}{x_m^*} \leq k \frac{y^*}{x^*} \quad (3.11)$$

unde  $y^*/x^*$ ,  $y_m^*/x_m^*$  sunt indicatorii de îmbolnăvire ante și post tratament și  $k < 1$  este un coeficient target. Așadar, în acest caz, problema este de a optimiza funcția obiectiv  $J$  dată de (3.8) (sau (3.9)) sub constrângerile (3.3), (3.4) și (3.11). Rezultatele acestei probleme de optimizare sunt similare cu cele anterioare.

### 3.4 Doza optimă personalizată a unui medicament selectiv bazată pe modelul extins la celulele terminal diferențiate

În această secțiune luăm în considerare următorul model matematic extins, prezentat în Secțiunea 2.6, unde includem modificările parametrilor datorate tratamentului de către factorii  $v_0$  și  $v_1$ :

$$\begin{aligned} x'_1(t) &= \frac{a_1 x_1}{1+b_1 x_1+b_2 y_1} - c_1 x_1 & \text{(CSN)} & \quad y'_1(t) = \frac{A_1 y_1}{1+B(x_1+y_1)} - C_1 y_1 & \text{(CSA)} \\ x'_2(t) &= a_2 x_1 - c_2 x_2 & \text{(CPN)} & \quad y'_2(t) = v_0 A_2 y_1 - C_2 y_2 & \text{(CPA)} \\ x'_3(t) &= a_3 x_2 - c_3 x_3 & \text{(CDN)} & \quad y'_3(t) = v_1 A_3 y_2 - C_3 y_3 & \text{(CDA)} \\ x'_4(t) &= a_4 x_3 - c_4 x_4 & \text{(CTN)} & \quad y'_4(t) = A_4 y_3 - C_4 y_4 & \text{(CTA)}. \end{aligned}$$

Mai întâi presupunem că medicamentul (de exemplu Imatinib) acționează asupra parametrilor  $A_2$  și  $A_3$  (vezi F. Michor et al. [68]). Notăm că efectul Imatinibului și al altor medicamente utilizate, asupra parametrilor, nu e clarificat în literatură.

Procentajul BCR-ABL este dat de formula

$$\beta = \frac{y_4^*}{2x_4^* + y_4^*}, \quad (3.12)$$

de unde

$$\frac{y_4^*}{x_4^*} = \frac{2\beta}{1-\beta}.$$

Mai mult, folosind sistemul de opt dimensiuni din Secțiunea 2.6, am obținut produsul  $\rho = A_2 A_3$  al ratei la care celulele progenitoare anormale și celulele diferențiate anormale proliferază, în termeni de  $\beta$  și de alți parametri și anume

$$\rho = \frac{2\beta(d-sD)C_2C_3C_4a_4a_3a_2}{(1-\beta)(D-d)A_4c_2c_3c_4}.$$

După diagnostic, pacientul este tratat cu o doză standard  $J_0$  (de exemplu  $J_0 = 400$  mg) și răspunsul este evaluat ceva timp mai târziu (de exemplu doi ani mai târziu), de către noul BCR-ABL  $\beta_0$ , care ne dă produsul post tratament al ratei la care celulele progenitoare anormale și celulele diferențiate anormale proliferază,

$$\rho_0 = \frac{2\beta_0(d-sD)C_2C_3C_4a_4a_3a_2}{(1-\beta_0)(D-d)A_4c_2c_3c_4}.$$

Prin urmare, avem

$$v_0 v_1 = \frac{\rho_0}{\rho} = \frac{\beta_0(1-\beta)}{\beta(1-\beta_0)}.$$

Să considerăm pentru doza unui singur medicament, următoarea expresie

$$J = p \left( \frac{1}{v_0 v_1} - 1 \right)^\theta.$$

Atunci factorul de proporționalitate  $p$  al dozei este

$$p = J_0 / \left( \frac{1}{v_0 v_1} - 1 \right)^\theta = J_0 \left( \frac{\beta_0(1-\beta)}{\beta-\beta_0} \right)^\theta.$$

În această etapă, putem prescrie doza personalizată a medicamentului pentru un anumit target dat  $\beta_* = 0.005\%$ , la scurt timp după atingerea unei noi stări de echilibru:

$$J_1 = p \left( \frac{\beta-\beta_*}{\beta_*(1-\beta)} \right)^\theta = J_0 \left( \frac{\beta_0(\beta-\beta_*)}{\beta_*(\beta-\beta_0)} \right)^\theta. \quad (3.13)$$



O doză maximă  $J_{max}$  este prescrisă în cazul unui răspuns admisibil la doza standard  $J_0$ , egal sau mai mic decât 10%, unde se consideră că medicamentul este inefficient și astfel trebuie înlocuit dacă răspunsul este peste 10% (vezi Tabelul 6 din A. Hochhaus et al. [42]).

Pentru ca expresia dozei personalizate (3.13) să fie eficientă, trebuie să determinăm exponentul  $\theta$ . În acest scop, cu  $J_{max}$  în loc de  $J_1$  și 10% în locul lui  $\beta_0$  și aplicând logaritmul, obținem

$$\theta = \frac{\ln(J_{max}/J_0)}{\ln \gamma}, \quad \text{unde } \gamma = \frac{0.1(\beta - \beta_*)}{\beta_*(\beta - 0.1)}.$$

În continuare vom efectua simulări numerice folosind formula dozei optime personalizate.

BCR-ABL a pacientului netratat	BCR-ABL după doza standard [0.01% – 0.1%]	BCR-ABL valoarea țintă < 0.01%	$J_{max}$ doza maximă	$J_0$ doza standard inițială	$J_{opt}$ doza optimă
$\beta = 99\%$	$\beta_0 = 0.09\%$	$\beta_* = 0.005\%$	800 mg	400 mg	518.78 mg
$\beta = 96\%$	$\beta_0 = 0.05\%$	$\beta_* = 0.005\%$	800 mg	400 mg	492.00 mg
$\beta = 99\%$	$\beta_0 = 0.04\%$	$\beta_* = 0.005\%$	800 mg	400 mg	482.27 mg
$\beta = 98\%$	$\beta_0 = 0.03\%$	$\beta_* = 0.005\%$	800 mg	400 mg	469.93 mg
$\beta = 97\%$	$\beta_0 = 0.09\%$	$\beta_* = 0.005\%$	800 mg	400 mg	518.74 mg

Tabelul 3.1: Simulări ale formulei dozei optime personalizate bazate pe modelul matematic extins.

În ceea ce urmează demonstrăm că aceleași rezultate sunt obținute în cazul în care medicamentul acționează numai asupra lui  $A_2$  care este rata la care celulele progenitoare anormale sunt produse din celule stem anormale. Prin urmare, presupunem că  $v_1 = 1$  și astfel modelul matematic extins se reduce la

$$\begin{aligned} x_1'(t) &= \frac{a_1 x_1}{1+b_1 x_1+b_2 y_1} - c_1 x_1 & (\text{CSN}) & \quad y_1'(t) = \frac{A_1 y_1}{1+B(x_1+y_1)} - C_1 y_1 & (\text{CSA}) \\ x_2'(t) &= a_2 x_1 - c_2 x_2 & (\text{CPN}) & \quad y_2'(t) = v_0 A_2 y_1 - C_2 y_2 & (\text{CPA}) \\ x_3'(t) &= a_3 x_2 - c_3 x_3 & (\text{CDN}) & \quad y_3'(t) = A_3 y_2 - C_3 y_3 & (\text{CDA}) \\ x_4'(t) &= a_4 x_3 - c_4 x_4 & (\text{CTN}) & \quad y_4'(t) = A_4 y_3 - C_4 y_4 & (\text{CTA}). \end{aligned}$$

Procentajul BCR-ABL este dat de formula (3.12), de unde obținem raportul

$$\frac{y_4^*}{x_4^*} = \frac{2\beta}{1-\beta}.$$

Din modelul extins prezentat în Secțiunea 2.6 obținem rata  $\rho = A_2$ , la care celulele progenitoare anormale sunt produse din celule stem anormale, și anume

$$\rho = \frac{2\beta(d-sD)C_2C_3C_4a_4a_3a_2}{(1-\beta)(D-d)A_4A_3c_2c_3c_4}.$$

După diagnostic, pacientul este tratat cu o doză standard  $J_0$  (de exemplu  $J_0 = 400$  mg) și răspunsul este evaluat ceva timp mai târziu (de exemplu doi ani mai târziu), de către noul BCR-ABL  $\beta_0$ , care ne dă rata post tratament la care celulele progenitoare anormale proliferază,

$$\rho_0 = \frac{2\beta_0(d-sD)C_2C_3C_4a_4a_3a_2}{(1-\beta_0)(D-d)A_4A_3c_2c_3c_4}.$$

Prin urmare, avem

$$v_0 = \frac{\rho_0}{\rho} = \frac{\beta_0(1-\beta)}{\beta(1-\beta_0)}.$$

Din expresia dozei unui singur medicament

$$J = p \left( \frac{1}{v_0} - 1 \right)^\theta,$$

avem factorul de proporționalitate  $p$  al dozei, și anume

$$p = J_0 \left( \frac{\beta_0 (1 - \beta)}{\beta - \beta_0} \right)^\theta.$$

În continuare, putem prescrie doza personalizată de medicament pentru un target dat  $\beta_* = 0.005\%$ , la scurt timp după atingerea unei noi stări de echilibru (de exemplu cinci ani mai târziu)

$$J_1 = p \left( \frac{\beta - \beta_*}{\beta_* (1 - \beta)} \right)^\theta = J_0 \left( \frac{\beta_0 (\beta - \beta_*)}{\beta_* (\beta - \beta_0)} \right)^\theta.$$

O doză maximă  $J_{max}$  este prescrisă în cazul unui răspuns admisibil la doza standard  $J_0$ , egal sau mai mic decât 10%, unde este considerat că medicamentul este ineficient și astfel trebuie înlocuit dacă răspunsul este peste 10%. Cu  $J_{max}$  în loc de  $J_1$  și 10% în loc de  $\beta_0$ , și aplicând logaritmul, obținem

$$\theta = \frac{\ln(J_{max}/J_0)}{\ln \gamma}, \quad \text{where } \gamma = \frac{0.1(\beta - \beta_*)}{\beta_* (\beta - 0.1)}.$$

În consecință, avem următoarea concluzie:

**Concluzia 3.4.1.** *Produsul factorilor  $v_0, v_1$  care conferă amplitudinea modificărilor atunci când medicamentul acționează simultan asupra  $A_2$  și  $A_3$ , este egal cu factorul de modificare atunci când se presupune că medicamentul acționează doar asupra clasei celulelor progenitoare, dacă considerăm următoarea expresie a dozei unui singur medicament:*

$$J = p \left( \frac{1}{v} - 1 \right)^\theta,$$

unde  $v$  poate fi egal cu produsul dintre  $v_0$  și  $v_1$  sau cu  $v_0$  în al doilea caz.

---

## Capitolul 4

# Modelarea Matematică a Transplantului de Celule Stem în LMC

---

Dintre lucrările importante ce abordează subiectul privind modelarea matematică a transplantului de celule stem, le menționăm pe următoarele: P.C. Vincent et al. [105], R. De Conde et al. [26], P.S. Kim et al. [53], A. Marciniak-Czochra și T. Stiehl [63], R. Precup et al. [81, 84], R. Precup [79] și T. Stiehl et al. [102]. Câteva lucrări de recenzie asupra modelelor matematice pentru cancer, mai exact pentru leucemia mieloidă cronică, sunt lucrările lui: H. Moore și N.K. Li [69], E. Afenya [3], F. Michor [67], C. Foley și M.C. Mackey [33], G. Clapp și D. Levy [19].

În acest capitol al tezei, oferim un model matematic al dinamicii celulelor stem după transplantul alogen de măduvă osoasă în leucemia mieloidă cronică. Acest model este esențial bazat pe modelul matematic (2.4) din Capitolul 2.

Capitolul este structurat în patru secțiuni. În **Secțiunea 4.1** prezentăm modelul matematic tridimensional (4.1), care descrie dinamica populațiilor de celule stem gazdă normale  $x(t)$ , gazdă anormală  $y(t)$  și a donatorului  $z(t)$  după transplantul de măduvă osoasă în leucemia mieloidă, împreună cu interpretările biologice ale parametrilor.

În **Secțiunea 4.2** facem o analiză calitativă a sistemului tridimensional (4.1), mai exact, ne ocupăm de existența și unicitatea soluțiilor și mărginirea acestora.

**Secțiunea 4.3** prezintă stările de echilibru (sau punctele de echilibru) ale sistemului și stabilitatea lor locală.

Ultima **Secțiune 4.4** prezintă o serie de reprezentări numerice în funcție de timp și portretele fazice ale sistemului tridimensional, care confirmă rezultatele teoretice deja obținute.

Rezultatele din acest capitol sunt conținute în lucrarea [74].

### 4.1 Modelul matematic

Ideea de bază a modelării matematice a transplantului de celule stem apare în lucrările lui R. Precup et al. [85, 81]. Ideea constă în adăugarea, la momentul  $t = 0$ , în competiție cu  $x_0$  și  $y_0$  (celule gazdă), a unei noi populații  $z_0$  (celule donator). Dacă combaterea lui  $z$  împotriva lui  $x$  și  $y$  (grefă versus gazdă și grefă versus leucemie) o compensează pe cea a lui  $x$  și  $y$  împotriva lui  $z$  (efect anti grefă) și dacă condițiile inițiale  $x_0$  și  $y_0$  sunt suficient de mici în comparație cu  $z_0$ , atunci, în timp, celulele gazdă sunt eliminate și înlocuite de celule donator, garantând eliminarea leucemiei. Matematic vorbind, o nouă ecuație în  $z$  a fost adăugată modelului de bază Dingli-Michor pentru a încorpora noua competiție între populația de celule donator notată prin  $z$  și populațiile de celule normale respectiv anormale notate cu  $x$  și  $y$ . Se presupune că rata de creștere intrinsecă, sensibilitatea la micromediul măduvei osoase și rata de deces a populației de celule donator sunt acelea ale populației de celule gazdă normale, anume  $a$ ,  $b$  și  $c$ .

În acest capitol, este introdus un model matematic similar al transplantului de celule stem pornind

de la sistemul (2.4). Comparat cu modelul inițial considerat de R. Precup et al. [81], modelul nostru matematic face o distincție între faza cronică și faza accelerat acută la transplant.

De aceea, pe baza sistemului normal-anormal (2.4), considerăm următorul model matematic pentru evoluția celulelor post transplant:

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{ax(t)}{1+b_1(x(t)+z(t))+b_2y(t)} \frac{x(t)+y(t)}{x(t)+y(t)+gz(t)} - cx(t) \\ y'(t) = \frac{Ay(t)}{1+B(x(t)+y(t)+z(t))} \frac{x(t)+y(t)}{x(t)+y(t)+Gz(t)} - Cy(t) \\ z'(t) = \frac{az(t)}{1+b_1(x(t)+z(t))+b_2y(t)} \frac{z(t)}{z(t)+h(x(t)+y(t))} - cz(t), \end{cases} \quad (4.1)$$

unde  $x$ ,  $y$  și  $z$  reprezintă celulele gazdă normale, celulele gazdă anormale și celulele donator. Factorii inhibitori ai creșterii

$$\frac{1}{1+g\frac{z}{x+y}}, \quad \frac{1}{1+G\frac{z}{x+y}} \quad \text{și} \quad \frac{1}{1+h\frac{x+y}{z}}$$

iau în considerare interacțiunile celulă-celulă, cantitativ prin raportul  $z/(x+y)$  și  $(x+y)/z$  și calitativ prin parametrii  $h$ ,  $g$  și  $G$  care reprezintă intensitatea efectelor anti-gazdă, anti-leucemie și anti-grefă.

Parametrii  $a$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $c$ ,  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $g$ ,  $G$ , și  $h$  se presupun a fi pozitivi, cu  $a > c$ ,  $A > C$ , și  $b_1 > b_2 > B$ . Reamintim din Capitolul 2 că faza cronică a leucemiei mieloide cronice este caracterizată de inegalitatea

$$d < D < \alpha d,$$

în timp ce faza accelerat acută corespunde inegalității

$$\alpha d < D,$$

unde

$$d = \frac{1}{b_1} \left( \frac{a}{c} - 1 \right), \quad D = \frac{1}{B} \left( \frac{A}{C} - 1 \right) \quad \text{și} \quad \alpha = \frac{b_1}{b_2}$$

cu  $\alpha > 1$ .

## 4.2 Existența și unicitatea soluțiilor

În ceea ce privește sistemul bidimensional (2.4), discutăm problema cu valori inițiale asociată sistemului (4.1).

### Existența și unicitatea

**Teorema 4.2.1.** *Pentru orice  $t_0 \geq 0$  și  $u_0 = (x_0, y_0, z_0) \in (0, +\infty)^3$ , există o soluție saturată unică  $u = u(\cdot, t_0, u_0) = (x, y, z)$  a sistemului (4.1), care este definită pe întreaga semiaxă  $[t_0, +\infty)$ , este de clasă  $C^\infty$ , cu  $x > 0$ ,  $y > 0$  și  $z > 0$  pe  $[t_0, +\infty)$ , și satisface condiția inițială*

$$u(t_0) = u_0.$$

### Mărginirea soluțiilor

**Teorema 4.2.2.** *Soluția  $u = u(\cdot, t_0, u_0)$  este mărginită pe  $[t_0, +\infty)$  pentru orice  $t_0 \geq 0$  și  $u_0 \in (0, +\infty)^3$ .*

### 4.3 Puncte de echilibru și stabilitate

#### Puncte de echilibru

Punctele de echilibru ale sistemului (4.1) sunt obținute prin rezolvarea sistemului algebric

$$U(x, y, z) \equiv \frac{ax}{1 + b_1x + b_2y + b_1z} \frac{x + y}{x + y + gz} - cx = 0 \quad (4.2a)$$

$$V(x, y, z) \equiv \frac{Ay}{1 + B(x + y + z)} \frac{x + y}{x + y + Gz} - Cy = 0 \quad (4.2b)$$

$$W(x, y, z) \equiv \frac{az}{1 + b_1x + b_2y + b_1z} \frac{z}{z + h(x + y)} - cz = 0. \quad (4.2c)$$

Rezolvăm acest sistem algebric căutând succesiv soluții, având prima dată  $x = 0$ , apoi  $y = 0$ ,  $z = 0$ , și în final când  $x, y, z$  sunt diferite de zero.

Obținem șapte soluții:

$$\begin{aligned} &P_1(d, 0, 0); \quad P_2(0, D, 0); \quad P_3(0, 0, d); \quad P_4(x^*, y^*, 0); \\ &P_5(x^+, 0, z^+); \quad P_6(0, y^{++}, z^{++}) \quad \text{și} \quad P_7(x^\#, y^\#, z^\#). \end{aligned} \quad (4.3)$$

Aici

$$x^* = \frac{b_2}{b_1 - b_2} (\alpha d - D), \quad y^* = \frac{b_1}{b_1 - b_2} (D - d), \quad (4.4)$$

$$x^+ = \frac{\frac{a}{c(1+\sqrt{gh})} - 1}{b_1 \left(1 + \sqrt{\frac{h}{g}}\right)}, \quad z^+ = \sqrt{\frac{h}{g}} x^+, \quad (4.5)$$

$$x^\# = \frac{b_1 \left(1 + \sqrt{\frac{g}{h}}\right) \left(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}\right) \left(d - \frac{1}{b_1} \sqrt{gh}\right) - (1 + \sqrt{gh}) \left(b_1 + b_2 \sqrt{\frac{g}{h}}\right) \left(D - \frac{G}{B} \sqrt{\frac{h}{g}}\right)}{(b_1 - b_2) (1 + \sqrt{gh}) \left(1 + \sqrt{\frac{g}{h}}\right) \left(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}\right)}, \quad (4.6)$$

$$y^\# = \frac{b_1}{b_1 - b_2} \left( \frac{(1 + \sqrt{gh}) \left(D - \frac{G}{B} \sqrt{\frac{h}{g}}\right) - \left(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}\right) \left(d - \frac{1}{b_1} \sqrt{gh}\right)}{\left(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}\right) (1 + \sqrt{gh})} \right) \quad (4.7)$$

și

$$z^\# = \frac{D - \frac{G}{B} \sqrt{\frac{h}{g}}}{\left(1 + \sqrt{\frac{g}{h}}\right) \left(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}\right)}, \quad (4.8)$$

în timp ce  $(y^{++}, z^{++})$  reprezintă soluția sistemului algebric bidimensional

$$\begin{cases} \frac{A}{1+B(y+z)} \frac{y}{y+Gz} - C = 0 \\ \frac{a}{1+b_2y+b_1z} \frac{z}{z+hy} - c = 0. \end{cases} \quad (4.9)$$

Suntem interesați doar de soluții cu componente ne-negative. Astfel de soluții sunt denumite *admisibile* pentru sistemul (4.1) din motive biologice. Acum discutăm despre pozitivitatea soluțiilor sistemului algebric (4.2a)-(4.2c) pentru fiecare din cazurile: cronic și accelerat acut.

#### Admisibilitatea punctelor de echilibru în cazul cronic:

Considerăm sistemul (4.1) în cazul cronic. Prin urmare,

$$a > c, \quad A > C, \quad b_1 > b_2 > B \quad \text{și} \quad d < D < \alpha d. \quad (4.10)$$

Avem următoarele concluzii:

**Teorema 4.3.1.** *Presupunem că (4.10) are loc.*

- (i) *Punctele de echilibru  $P_1(d, 0, 0)$ ,  $P_2(0, D, 0)$ ,  $P_3(0, 0, d)$ , și  $P_4(x^*, y^*, 0)$  sunt admisibile.*  
 (ii) *Punctul de echilibru  $P_5(x^+, 0, z^+)$  este admisibil dacă și numai dacă*

$$gh < \left(\frac{a}{c} - 1\right)^2.$$

- (iii) *Punctul de echilibru  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  este admisibil dacă și numai dacă*

$$Gh < \left(\frac{A}{C} - 1\right) \left(\frac{a}{c} - 1\right).$$

- (iv) *Punctul de echilibru  $P_7(x^\#, y^\#, z^\#)$  este admisibil dacă și numai dacă*

$$Gh < \left(\frac{A}{C} - 1\right) \sqrt{gh} < \left(\frac{A}{C} - 1\right) \left(\frac{a}{c} - 1\right),$$

și

$$\frac{1 + \sqrt{gh}}{1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}} > \frac{d - \frac{1}{b_1}\sqrt{gh}}{D - \frac{G}{B}\sqrt{\frac{h}{g}}} > \frac{(1 + \sqrt{gh})(b_1 + b_2\sqrt{\frac{g}{h}})}{b_1(1 + \sqrt{\frac{g}{h}})(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}}.$$

**Admisibilitatea punctelor de echilibru în cazul accelerat acut:**

Considerăm sistemul (4.1) în cazul accelerat acut, adică

$$a > c, \quad A > C, \quad b_1 > b_2 > B \quad \text{și} \quad \alpha d < D. \quad (4.11)$$

În acest caz, avem aceleași concluzii despre admisibilitatea punctelor de echilibru ale sistemului (4.1) ca și în cazul cronic, cu excepția punctului  $P_4(x^*, y^*, 0)$  care nu este admisibil, deoarece  $x^* < 0$ , având în vedere condiția  $\alpha d < D$ .

## Stabilitatea locală a punctelor de echilibru

Discuția care urmează este despre stabilitatea locală a punctelor de echilibru ale sistemului (4.1). Studiem stabilitatea locală în fiecare dintre cele două cazuri: cronic și accelerat acut.

### Analiza stabilității pentru faza cronică a LMC

**Teorema 4.3.2.** *Fie  $a, b_1, b_2, c, A, B, C, g, G, h$  parametrii pozitivi astfel încât (4.10) are loc. Atunci:*

- (a)  *$P_1(d, 0, 0)$  și  $P_2(0, D, 0)$  sunt puncte de echilibru instabile;*  
 (b)  *$P_3(0, 0, d)$  și  $P_4(x^*, y^*, 0)$  dat de (4.4), sunt puncte de echilibru local asimptotic stabile;*  
 (c) *Când  $P_5(x^+, 0, z^+)$  dat de (4.5) și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  dat de (4.9) sunt admisibile, acestea sunt puncte de echilibru instabile;*  
 (d) *Când  $P_7(x^\#, y^\#, z^\#)$  dat de (4.6), (4.7) și (4.8) este admisibil, acesta este local asimptotic stabil dacă și numai dacă*

$$\delta_1 > 0, \quad \delta_3 > 0 \quad \text{și} \quad \delta_1 \delta_2 > \delta_3,$$

unde  $\delta_1, \delta_2, \delta_3$  sunt date de

$$\begin{aligned} \delta_1 &= -J_{11} - J_{22} - J_{33} = -\text{tr}(J), \\ \delta_2 &= J_{11}J_{22} + J_{22}J_{33} + J_{11}J_{33} - J_{13}J_{31} - J_{32}J_{23} - J_{21}J_{12}, \\ \delta_3 &= -J_{11}J_{22}J_{33} - J_{21}J_{32}J_{13} - J_{31}J_{12}J_{23} + J_{13}J_{22}J_{31} + J_{23}J_{32}J_{11} + \\ &\quad + J_{33}J_{12}J_{21} = -\det(J) \end{aligned}$$

și  $J_{ij}$ ,  $i, j = 1, 2, 3$  sunt elementele matricei Jacobiene calculate în  $(x^\#, y^\#, z^\#)$ .

Reamintim că echilibrul  $P_5(x^+, 0, z^+)$  este admisibil dacă și numai dacă

$$gh < \left(\frac{a}{c} - 1\right)^2,$$

și echilibrul  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  este admisibil dacă și numai dacă

$$Gh < \left(\frac{A}{C} - 1\right) \left(\frac{a}{c} - 1\right).$$

Prin urmare, numai unul, sau ambele  $P_5(x^+, 0, z^+)$  și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  ar putea fi admisibile. Atunci când sunt admisibile, acestea sunt instabile și stabilitatea lor locală pe varietăți e specificată de către următoarea propoziție.

**Propoziția 4.3.3.** *Presupunem că  $h \geq 1$ . Atunci*

(1) *Dacă  $P_5(x^+, 0, z^+)$  este admisibil, iar  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  nu este admisibil, atunci  $P_5(x^+, 0, z^+)$  are o varietate bidimensională local stabilă.*

(2) *Dacă  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  este admisibil, iar  $P_5(x^+, 0, z^+)$  nu este admisibil, atunci  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  are o varietate bidimensională local stabilă.*

(3) *Presupunem că ambele  $P_5(x^+, 0, z^+)$  și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  sunt admisibile. Atunci*

(a) *Dacă  $f(\sqrt{\frac{g}{h}}) > 0$ , atunci  $P_5(x^+, 0, z^+)$  are o varietate unidimensională local stabilă și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  are o varietate bidimensională local stabilă.*

(b) *Dacă  $f(\sqrt{\frac{g}{h}}) < 0$  și*

$$\frac{(b_1 - b_2)\sqrt{gh}}{b_1 b_2(\sqrt{gh} + \alpha h)} \left(\frac{a}{c} \frac{1}{1 + \sqrt{gh}} - 1\right) > -f\left(\sqrt{\frac{g}{h}}\right),$$

*atunci  $P_5(x^+, 0, z^+)$  are o varietate unidimensională local stabilă și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  are o varietate unidimensională local stabilă.*

(c) *Dacă  $f(\sqrt{\frac{g}{h}}) < 0$  și*

$$\frac{(b_1 - b_2)\sqrt{gh}}{b_1 b_2(\sqrt{gh} + \alpha h)} \left(\frac{a}{c} \frac{1}{1 + \sqrt{gh}} - 1\right) < -f\left(\sqrt{\frac{g}{h}}\right),$$

*atunci  $P_5(x^+, 0, z^+)$  are o varietate bidimensională local stabilă și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  are o varietate unidimensională local stabilă.*

### Analiza stabilității pentru faza accelerat acută a LMC

**Teorema 4.3.4.** *Fie  $a, b_1, b_2, c, A, B, C, g, G, h$  parametrii pozitivi astfel încât (4.11) are loc. Atunci:*

(a)  *$P_1(d, 0, 0)$  este punct de echilibru instabil;*

(b)  *$P_2(0, D, 0)$  și  $P_3(0, 0, d)$  sunt puncte de echilibru local asimptotic stabile;*

(c) *Când  $P_4(x^+, 0, z^+)$  dat de (4.5) și  $P_5(0, y^{++}, z^{++})$  dat de (4.9) sunt admisibile, acestea sunt puncte de echilibru instabile;*

(d) *Când  $P_6(x^\#, y^\#, z^\#)$  dat de (4.6), (4.7) și (4.8) este admisibil, acesta este local asimptotic stabil dacă și numai dacă*

$$\delta_1 > 0, \delta_3 > 0 \text{ și } \delta_1 \delta_2 > \delta_3,$$

unde  $\delta_1, \delta_2, \delta_3$  sunt date de

$$\begin{aligned} \delta_1 &= -J_{11} - J_{22} - J_{33} = -\text{tr}(J), \\ \delta_2 &= J_{11}J_{22} + J_{22}J_{33} + J_{11}J_{33} - J_{13}J_{31} - J_{32}J_{23} - J_{21}J_{12}, \\ \delta_3 &= -J_{11}J_{22}J_{33} - J_{21}J_{32}J_{13} - J_{31}J_{12}J_{23} + J_{13}J_{22}J_{31} + J_{23}J_{32}J_{11} + \\ &+ J_{33}J_{12}J_{21} = -\det(J). \end{aligned}$$

**Observația 4.3.5.** *Notăm că stabilitatea pe varietăți a punctelor de echilibru  $P_4(x^+, 0, z^+)$  și  $P_5(0, y^{++}, z^{++})$  este la fel ca în cazul punctelor de echilibru  $P_5(x^+, 0, z^+)$  și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  din cazul cronic.*

## 4.4 Simulări numerice

În această secțiune, efectuăm simulări numerice ale sistemului (4.1) în două cazuri: mai întâi în cazul cronic, iar apoi, în cazul accelerat acut. De asemenea, vizualizăm suprafața de separare dintre bazinele de atracție ale punctelor de echilibru asimptotic stabile.

Pentru a ilustra și verifica rezultatele teoretice, realizăm reprezentări numerice în funcție de timp folosind *softul* Maple [38] și portrete fazice în trei dimensiuni utilizând *softul* Matlab, mai precis, o versiune modificată a pachetului LaguerreEig [104].

Folosim valorile fiziologice ale parametrilor ca în [81]. O discuție despre nivelul dozei  $z(0)$  al celulelor infuzate necesare după o condiționare non-mieloablative poate fi găsită în [64] și [99]. De exemplu, vezi [64], o doză recomandată este de  $3 - 6 \times 10^8$ /kg celule nucleate.

Așa cum se arată în lucrarea lui R. Precup et al [83], controlul suprafeței de separare dintre bazinele de atracție a punctelor de echilibru asimptotic stabile este esențial pentru corectarea situațiilor ce apar după transplantul de celule stem.

### Simulări numerice în cazul cronic

Cazul (a): Presupunem că  $P_5(x^+, 0, z^+)$  nu este admisibil, iar  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  este admisibil. Considerăm următoarele valori ale parametrilor:

$$\begin{aligned} a &= 0.23, & b_1 &= 2.2 \times 10^{-8}, & b_2 &= 1.1 \times 10^{-8}, & c &= 0.01, \\ A &= 0.33, & B &= 5.5 \times 10^{-9}, & C &= 0.03, \\ g &= 25, & G &= 4, & h &= 20, \end{aligned}$$

pentru care

$$d = 10^9, \quad D = 1.81 \times 10^9, \quad \alpha d = 2 \times 10^9.$$

Presupunem că următoarele condiții au loc

$$\begin{aligned} a > c, \quad A > C, \quad b_1 > b_2 > B \quad \text{și} \\ d < D < \alpha d \quad (\text{faza cronică}). \end{aligned}$$

De asemenea, calculele

$$\begin{aligned} gh &= 500 > \left(\frac{a}{c} - 1\right)^2 = 484, \\ Gh &= 80 < \left(\frac{A}{C} - 1\right) \left(\frac{a}{c} - 1\right) = 220, \end{aligned}$$

confirmă că  $P_5(x^+, 0, z^+)$  nu este admisibil și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  este admisibil. În plus, condiția de admisibilitate a punctului de echilibru  $P_7(x^\#, y^\#, z^\#)$  nu are loc deoarece

$$\begin{aligned} \frac{1 + \sqrt{gh}}{1 + G\sqrt{\frac{h}{g}}} &= 5.10313 > \frac{d - \frac{1}{b_1}\sqrt{gh}}{D - \frac{G}{B}\sqrt{\frac{h}{g}}} = -0.01404 \\ &\not> \frac{(1 + \sqrt{gh})(b_1 + b_2\sqrt{\frac{g}{h}})}{b_1(1 + \sqrt{\frac{g}{h}})(1 + G\sqrt{\frac{h}{g}})} = 3.75625. \end{aligned}$$

Prin urmare, pentru această simulare, nu avem  $P_5(x^+, 0, z^+)$  și  $P_7(x^\#, y^\#, z^\#)$  ca fiind puncte de echilibru admisibile, dar există punctul de echilibru admisibil  $P_6(0, 1.85935 \times 10^7, 3.48656 \times 10^7)$  pentru care valorile proprii ale matricei Jacobiene corespunzătoare sunt  $-0.005412297301854$ ,



0.034764565551854,  $-0.007563470039000$ . Așadar  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  este un punct de echilibru instabil.

Mai întâi obținem reprezentări numerice în funcție de timp ale soluțiilor folosind valorile de mai sus ale parametrilor și unele condiții inițiale. Figura 4.1 (a) arată că populația de celule gazdă normale  $x(t)$  (linie albastră punctată) și populația de celule anormale (sau leucemice)  $y(t)$  (linie roșie întreruptă) sunt eliminate, în timp ce populația de celule donator  $z(t)$  (linie continuă verde) devine în mod arbitrar apropiată de cantitatea normală homeostatică  $d$ . Acest caz corespunde unui transplant reușit. În Figura 4.1 (b), populația de celule donator  $z(t)$  se apropie de 0, în timp ce populațiile de celule normale și anormale  $x(t)$  și  $y(t)$  tind către  $x^* = 1.818181818 \times 10^8$  respectiv  $y^* = 1.636363636 \times 10^9$ , ceea ce înseamnă că în acest caz, transplantul nu a reușit.

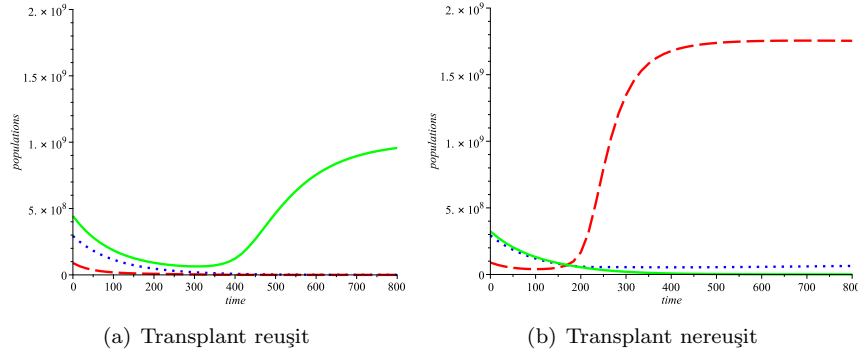


Figura 4.1: Comportamentul populațiilor de celule normale, anormale și donator, cu condițiile inițiale: (a)  $x(0) = 2.932 \times 10^8$ ,  $y(0) = 0.896 \times 10^8$ ,  $z(0) = 4.438 \times 10^8$ ; (b)  $x(0) = 2.932 \times 10^8$ ,  $y(0) = 0.896 \times 10^8$ ,  $z(0) = 3.238 \times 10^8$ .

Figurile 4.2 (a) și (b) reprezintă portretele fazice ale sistemului (4.1). Figura (a) arată că orbitele se deplasează spre atractorul 'bun'  $(0, 0, d)$ , în timp ce Figura (b) arată că orbitele se deplasează spre atractorul 'rău'  $(x^*, y^*, 0)$ , depinzând de condițiile inițiale (concentrațiile de celule inițiale)  $(x(0), y(0), z(0))$ .

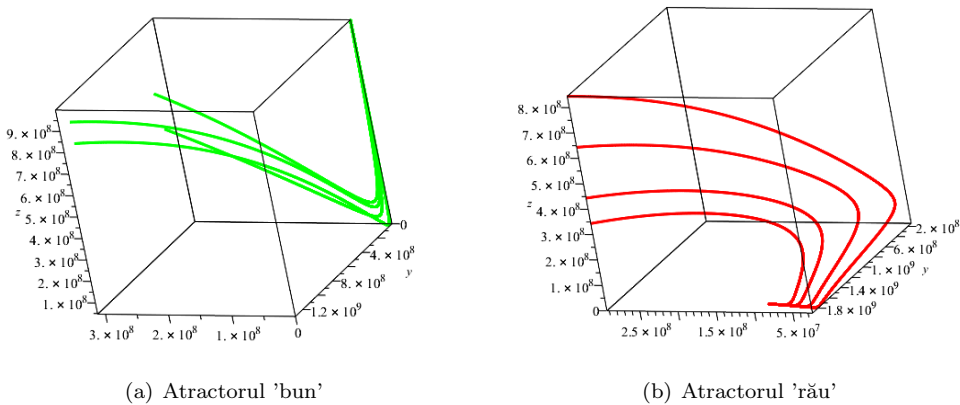


Figura 4.2: Portretul fazic al sistemului tridimensional (4.1) în faza cronică,  $d < D < \alpha d$ .

Figura 4.3 ilustrează portretul fazic al sistemului (4.1). Cu negru este reprezentată suprafața de separare dintre bazinul de atracție al punctului de echilibru 'bun'  $P_3(0, 0, 10^9)$  și bazinul de atracție

al punctului de echilibru 'rău'  $P_4(1.818181818 \times 10^8, 1.636363636 \times 10^9, 0)$ . Orbitele ce pornesc din punctele inițiale localizate în bazinul 'bun' (orbite verzi din Figura 4.3) rămân cu totul în acel bazin și, în timp se apropie de  $P_3(0, 0, d)$ . Similar, orbitele ce pornesc din punctele inițiale localizate în bazinul 'rău' (orbite roșii din Figura 4.3) rămân în întregime în bazinul respectiv, iar în timp se apropie de  $P_4(x^*, y^*, 0)$ .

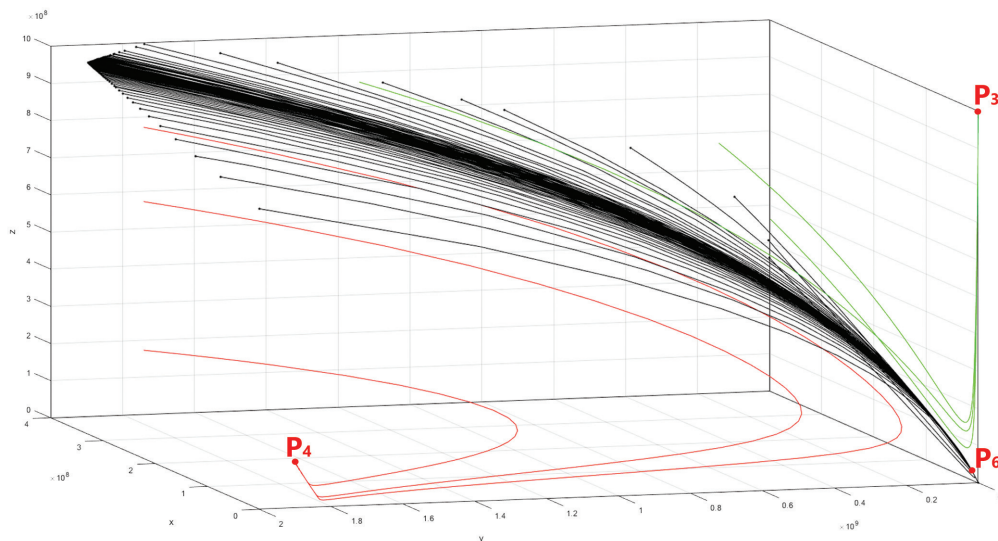


Figura 4.3: Suprafața de separare dintre bazinul de atracție bun și bazinul de atracție rău în cazul cronic.

Se pot efectua simulări similare în cazurile:

Cazul (b): Când  $P_5(x^+, 0, z^+)$  este admisibil, iar  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  nu este admisibil și

Cazul (c): Când ambele  $P_5(x^+, 0, z^+)$  și  $P_6(0, y^{++}, z^{++})$  sunt admisibile.

Putem efectua simulări numerice similare în cazul accelerat acut. Aceste simulări numerice confirmă importanța succesului transplantului de la concentrația inițială de celule la momentul transplantului.

---

## Bibliografie

---

- [1] J.L. Abkowitz, *Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals*, Blood **100** (2002), 2665–2667.
- [2] M. Adimy, F. Crauste and S. Ruan, *A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia*, SIAM J. Appl. Math. **65** (2005), 1328–1352.
- [3] E. Afenya, *Mathematical Models for Cancer and Their Relevant Insights*, in Handbook of Cancer Models with Applications. Tan WY and Hanin L Eds., World Scientific, New Jersey, 2008.
- [4] R.P. Agarwal and D. O'Regan, *An Introduction to Ordinary Differential Equations*, Springer, New York, 2008.
- [5] B. Ainseba and C. Benosman, *Optimal control for resistance and suboptimal response in CML*, Math. Biosci. **227** (2010), 81–93.
- [6] F.Q. Alenzi, B.Q. Alenazi, S.Y. Ahmad, M.L. Salem, A.A. Al-Jabri and R.K.H. Wyse, *The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self renewal*, Yale J.Biol. Med. **82**(1) (2009), 7–18.
- [7] C.J.S. Alves, P.M. Pardalos and L.N. Vicente, *Optimization in Medicine*, Springer, New York, 2008.
- [8] L.K. Andersen and M.C. Mackey, *Resonance in periodic chemotherapy: a case study of acute myelogenous leukemia*, J. Theor. Biol. **209** (2001), 113–130.
- [9] D. Arber, A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. Borowitz, M. Le Beau, C. Bloomfield, M. Cazzola and J. Vardiman, *The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*, Blood **127**(20) (2016), 2391–2405.
- [10] V.I. Arnold, *Ordinary Differential Equations*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992.
- [11] V. Barbu, *Differential Equations*, Springer, Cham, 2017.
- [12] J. Berger, J. Bhler, R. Repges and P. Tautu, *Mathematical Models in Medicine*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1976.
- [13] S. Catlin, L. Busque, R. Gale, P. Gutterop and J. Abkowitz, *The replication rate of human hematopoietic stem cells in vivo*, Blood **117**(17) (2011), 4460–4466.
- [14] D. Căndea, A. Halanay and R. Rădulescu, *Stability analysis in a model for stem-like hematopoietic cells dynamics in leukemia under treatment*, Ann. Acad. Rom. Sci. Ser. Math. Appl. **5**(1-2) (2013), 148–176.
- [15] G. Cedersund, O. Samuelsson, G. Ball, J. Tegnér and D. Gomez-Cabrero, *Optimization in biology parameter estimation and the associated optimization problem*, In: Uncertainty in Biology, A Computational Modeling Approach. Springer, Chem (2016), 177–197.

- [16] Y. Cherruault, *Global optimization in biology and medicine*, Mathl. Comput. Modelling **20** (1994), 119–132.
- [17] C.S. Chou and A. Friedman, *Introduction to Mathematical Biology*, Springer International Publishing, 2016.
- [18] T. Cisneros, D. Dillard, M. Castro, J. Arredondo-Guerrero, S. Krams, C. Esquivel and O. Martinez, *The role of natural killer cells in recognition and killing of stem cells and stem cell-derived hepatoblasts*, Am. J. Transplant **17** (2017).
- [19] G. Clapp and D. Levy, *A review of mathematical models for leukemia and lymphoma*, Drug Discov Today Dis Models **16** (2015), 1–6.
- [20] E.A. Coddington and N. Levinson, *Theory of Ordinary Differential Equations*, Tata McGraw-Hill, New Delhi, 1972.
- [21] C. Colijn and M.C. Mackey, *A mathematical model of hematopoiesis-I. Periodic chronic myelogenous leukemia*, J. Theor. Biol. **237** (2005), 117–132.
- [22] F. Crauste, *A review on local asymptotic stability analysis for mathematical models of hematopoiesis with delay-dependent coefficients*, Ann. Tiberiu Popoviciu Semin. Funct. Equ. Approx. Convexity **9** (2011), 121–143.
- [23] F. Crauste, *Equations à Retard et Modèles de Dynamiques de Populations Cellulaires. General Mathematics*, Université Claude Bernard Lyon 1, 2014, (French).
- [24] A. Cucuianu and R. Precup, *A hypothetical-mathematical model of acute myeloid leukemia pathogenesis*, Comput. Math. Methods Med. **11** (2010), 49–65.
- [25] N.L. Dayneka, V. Garg and W.L. Jusko, *Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses*, J. Pharmacokinet. Pharmacodyn. **21**(4) (1993), 457–478.
- [26] R. De Conde, P.S. Kim, D. Levy and P.P. Lee, *Post-transplantation dynamics of the immune response to chronic myelogenous leukemia*, J. Theor. Biol. **236** (2005), 39–59.
- [27] D. Dingli and F. Michor, *Successful therapy must eradicate cancer stem cells*, Stem Cells **24** (2006), 2603–2610.
- [28] B. Djulbegovic and S. Svetina, *Mathematical model of acute myeloblastic leukaemia: an investigation of the relevant kinetic parameters*, Cell Prolif. **18** (1985), 307–319.
- [29] J. Domen, *The role of apoptosis in regulating hematopoietic stem cell numbers*, Apoptosis **6**(4) (2001), 239–252.
- [30] M. Doumic-Jauffret, P.S. Kim and B. Perthame, *Stability analysis of a simplified yet complete model for chronic myelogenous leukemia*, Bull. Math. Biol. **72** (2010), 1732–1759.
- [31] G. Driessens, B. Beck, A. Caauwe, B. Simons and C. Blanpain, *Defining the mode of tumour growth by clonal analysis*, Nature **488**(7412) (2012), 527–530.
- [32] A.S. Fokas, J.B. Keller and B.D. Clarkson, *Mathematical model of granulocytopoiesis and chronic myelogenous leukemia*, Cancer Res. **51** (1991), 2084–2091.
- [33] C. Foley and M.C. Mackey, *Dynamic hematological disease: a review*, J. Math. Biol. **58** (2009), 285–322.
- [34] I.S. Gradshteym and I.M. Ryzhik, *Tables of Integrals, Series, and Products*, 6-th ed. San Diego, C.A: Academic Press, 2000.

- [35] J. Guckenheimer and P. Holmes, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*, Springer-Verlag, New York, 1983.
- [36] C. Haurie, C.D. Dale and M.C. Mackey, *Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: A review of mechanisms and mathematical models*, *Blood* **92**(8) (1998), 2629–2640.
- [37] Q. He, J. Zhu, D. Dingli, J. Foo and K.Z. Leder, *Optimized treatment schedules for chronic myeloid leukemia*, *PLoS Comput. Biol.* **12**(10):e1005129, (2016).
- [38] A. Heck, *Introduction to Maple*, 3-rd Edition, Springer, New York, 2003.
- [39] K. Hemminki and Y. Jiang, *Familial myeloid leukemias from the Swedish family-cancer database*, *Leuk. Res.* **26** (2002), 611–613.
- [40] L.A. Herzenberg, D. Parks, B. Sahaf, O.Perez, M. Roederer and L.A. Herzenberg, *The history and future of the fluorescence activated cell sorter and flow cytometry: a view from Stanford*, *Clin. Chem.* **48**(10) (2002), 1819–1827.
- [41] E. Hideo, M. Yohei and S. Toshio, *Heterogeneity and hierarchy of hematopoietic stem cells*, *Exp. Hematol.* **42**(2) (2014), 74–82.
- [42] A. Hochhaus, S. Saussele, G. Rosti, F.-X. Mahon, J.J.W.M. Janssen, H. Hjorth-Hansen, J. Richter and C. Buske, *Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Ann. Oncol.* **28**(suppl.4) (2017), iv41–51.
- [43] M.A. Horn, G. Simonett and G.F. Webb, *Mathematical Models in Medical and Health Science*, Vanderbilt University Press, 1999.
- [44] M. Howard, P. Hamilton and R. Britton, *Haematology*, Churchill Livingstone, London, 2013.
- [45] C. Iancu and I.A. Rus, *Mathematical Modeling*, Transilvania Press, Cluj-Napoca, 1996.
- [46] V.A. Ilyin and E.G. Poznyak, *Analytic Geometry*, Mir Publishers, Moscow, 1984.
- [47] A. Jilkin and R. Gutenkunst, *Effect of dedifferentiation on time to mutation acquisition in stem cell-driven cancers*, *PLoS Comput. Biol.* **10**(3):p.e1003481, (2014).
- [48] D.S. Jones, M.J. Plank and B.D. Sleeman, *Differential Equations and Mathematical Biology*, CRC Press, London, 2010.
- [49] H. Kantarjian, S. O'Brien, E. Jabbour, G. Garcia-Manero, A. Quintas-Cardama, J. Shan, M. Rios, F. Ravandi, S. Faderl, T. Kadia, G. Borthakur, X. Huang, R. Champlin, M. Talpaz and J. Cortes, *Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience*, *Blood* **119**(9) (2012), 1981–1987.
- [50] D. Kaplan and L. Glass, *Understanding Nonlinear Dynamics*, Springer, New York, 1995.
- [51] V.G. Karmanov, *Mathematical Programming*, Moscow: Mir Publishers, 1989.
- [52] K. Kaushansky, M.A. Lichtman, E. Beutler, T.J. Kipps, U. Seligsohn and J.T. Prchal, *Williams Hematology*, McGraw-Hill Medical, New York, 2010.
- [53] P.S. Kim, P.P. Lee and D. Levy, *Mini-transplants for chronic myelogenous leukemia: a modeling perspective*, *Biology and Control Theory: Current Challenges, Lecture Notes in Control and Information Sciences*, Springer, Berlin, **357** (2007), 3–20.
- [54] P.S. Kim, P.P. Lee and D. Levy, *Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia*, *PLoS Comput. Biol.* **4** (2008), 1–17.

- [55] A. Klein and B. Simons, *Universal patterns of stem cell fate in cycling adult tissues*, *Development* **138**(15) (2011), 3103–3111.
- [56] N.L. Komarova, *Mathematical modeling of cyclic treatments of chronic myeloid leukemia*, *Math. Biosci. Eng.* **8**(2) (2011), 289–306.
- [57] C. Lopez-Garcia, A. Klein, B. Simons and D. Winton, *Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift*, *Science* **330** (2010), 822–825.
- [58] M. Luptáčík, *Mathematical Optimization and Economic Analysis*, Springer, New York, 2010.
- [59] M.C. Mackey, *Unified hypothesis of the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis*, *Blood* **51** (1978), 941–956.
- [60] M.C. Mackey and L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, *Science* **197** (1977), 287–289.
- [61] A.L. MacLean, C. Lo Celso and M.P.H. Stumpf, *Population dynamics of normal and leukaemia stem cells in the haematopoietic stem cell niche show distinct regimes where leukaemia will be controlled*. *J. R. Soc. Interface* **10** (2013), 20120968, <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2012.0968>.
- [62] A.L. MacLean, S. Filippi and M.P.H. Stumpf, *The ecology in the hematopoietic stem cell niche determines the clinical outcome in chronic myeloid leukemia*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**(10) (2014), 3882–3888, doi: 10.1073/pnas.1317072111.
- [63] A. Marciniak-Czochra and T. Stiehl, *Mathematical models of hematopoietic reconstitution after stem cell transplantation*, In *Model Based Parameter Estimation: Theory and Applications*, H. Bock, T. Carraro, W. Jaeger, and S. Koerkel Eds., Heidelberg, Springer, (2011), 191–206.
- [64] J. Mehta, R. Powles, J. Treleaven, S. Kulkarni, C. Horton and S. Singhal, *Number of nucleated cells infused during allogeneic and autologous bone marrow transplantation: an important modifiable factor influencing outcome*, *Blood* **90**(9) (1997), 3808–3810. [PMID: 9345071].
- [65] S.B. Mendrazitsky and B. Shklyar, *Optimization of combined leukemia therapy by finite-dimensional optimal control modeling*, *Springer, J. Optim. Theory. Appl.* **175** (2017), 218–235.
- [66] S.B. Mendrazitsky, N. Kronik and V. Vainstein, *Optimization of interferon-alpha and imatinib combination therapy for chronic myeloid leukemia: a modeling approach*, *Adv. Theory. Simul.* **2** (2019), 1800081–8.
- [67] F. Michor, *Mathematical models of cancer stem cells*, *J. Clin. Oncol.* **26**(17) (2008), 2854–2861.
- [68] F. Michor, T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N.P. Shah, C.L. Sawyers and M.A. Nowak, *Dynamics of chronic myeloid leukaemia*, *Nature* **435** (2005), 1267–1270.
- [69] H. Moore and N.K. Li, *A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction*, *J. Theor. Biol.* **227** (2004), 513–523.
- [70] J.D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1993.
- [71] S. Nanda, H. Moore and S. Lenhart, *Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia*, *Math. Biosci.* **210** (2007), 143–156.
- [72] B. Neiman, *A Mathematical Model of Chronic Myelogenous Leukemia*, Oxford University, 2000. <https://core.ac.uk/download/files/69/96488.pdf>
- [73] L. Parajdi, *Modeling the treatment of tumor cells in a solid tumor*, *J. Nonlinear Sci. Appl.* **7** (2014), 188–195.

- [74] L.G. Parajdi, *Stability of the equilibria of a dynamic system modeling stem cell transplantation*, submitted.
- [75] L.G. Parajdi and R. Precup, *Analysis of a planar differential system arising from hematology*, Stud. Univ. Babeş-Bolyai Math. **63** (2018), 235–244.
- [76] L.G. Parajdi, R. Precup and E.A. Bonci, *A mathematical model of the transition from the normal hematopoiesis to the chronic and accelerated acute stages in myeloid leukemia*, submitted.
- [77] L.G. Parajdi, R. Precup, D. Dima, V. Moisoiu and C. Tomuleasa, *Theoretical basis of optimal therapy for individual patients in chronic myeloid leukemia. A mathematical approach*, submitted.
- [78] M.M. Peet, P.S. Kim, S.I. Niculescu and D. Levy, *New computational tools for modeling chronic myelogenous leukemia*, Math. Model. Nat. Phenom. **4**(2) (2009), 119–139.
- [79] R. Precup, *Mathematical understanding of the autologous stem cell transplantation*, Ann. Tiberiu Popoviciu Semin. Funct. Equ. Approx. Convexity **10** (2012), 155–167.
- [80] R. Precup, *Ordinary Differential Equations*, De Gruyter, Berlin, 2018.
- [81] R. Precup, S. Arghirescu, A. Cucuianu and M. Şerban, *Mathematical modeling of cell dynamics after allogeneic bone marrow transplantation*, Int. J. Biomath. **5**(1250026) (2012), 1–18.
- [82] R. Precup, D. Dima, C. Tomuleasa, M.A. Şerban and L.G. Parajdi, *Theoretical models of hematopoietic cell dynamics related to bone marrow transplantation*, In Frontiers in Stem Cell and Regenerative Medicine Research, Bentham Science Publishers-Sharjah, **8** (2018), 202–241.
- [83] R. Precup, M.A. Şerban, D. Trif and A. Cucuianu, *A planning algorithm for correction therapies after allogeneic stem cell transplantation*, J. Math. Model. Algor. **11** (2012), 309–323.
- [84] R. Precup, M.A. Şerban and D. Trif, *Asymptotic stability for a model of cellular dynamics after allogeneic bone marrow transplantation*, Nonlinear Dyn. Syst. Theory **13** (2013), 79–92.
- [85] R. Precup, D. Trif, M.A. Şerban and A. Cucuianu, *A mathematical approach to cell dynamics before and after allogeneic bone marrow transplantation*, Ann. Tiberiu Popoviciu Semin. Funct. Equ. Approx. Convexity **8** (2010), 167–175.
- [86] L. Preziosi, *Cancer Modelling and Simulation*, Chapman & Hall/CRC, 2003.
- [87] A.L. Rabenstein, *Introduction to Ordinary Differential Equations*, Academic Press Inc., New York, 1972.
- [88] I.R. Rădulescu, D. Căndea and A. Halanay, *A study on stability and medical implications for a complex delay model for CML with cell competition and treatment*, J. Theor. Biol. **363** (2014), 30–40.
- [89] I.R. Rădulescu, D. Căndea and A. Halanay, *Optimal control analysis of a leukemia model under imatinib treatment*, Math. Comput. Simulation **121** (2016), 1–11.
- [90] I.R. Rădulescu, D. Căndea and A. Halanay, *A complex mathematical model with competition in leukemia with immune response - an optimal control approach*, IFIP Advan. Inform. Commun. Technol. **494** (2016), 430–441.
- [91] P. Ramalingam, M. Poulos and J. Butler, *Regulation of the hematopoietic stem cell lifecycle by the endothelial niche*, Curr. Opin. Hematol. **24**(4) (2017), 289–299.
- [92] C. Riether, C.M. Schürch and A.F. Ochsenbein, *Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system*, Cell Death Differ. **22**(2) (2015), 187–198.

- [93] I. Roeder and M. d'Inverno, *New experimental and theoretical investigations of hematopoietic stem cells and chronic myeloid leukemia*, Blood Cells Mol. Dis. **43**(1) (2009), 88–97.
- [94] S.I. Rubinow and J.L. Lebowitz, *A mathematical model of neutrophil production and control in normal man*, J. Math. Biol. **1** (1975), 187–225.
- [95] S.I. Rubinow and J.L. Lebowitz, *A mathematical model of the acute myeloblastic leukemic state in man*, Biophys. J. **16** (1976), 897–910.
- [96] I.A. Rus, *Ecuatii Diferentiale, Ecuatii Integrale și Sisteme Dinamice*, Transilvania Press, Cluj-Napoca, 1996, (Romanian).
- [97] R. S eroul, *Programming for Mathematicians*, Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- [98] R.W. Shonkwiler and J. Herod, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, New York, 2009.
- [99] S. Slavin, A. Nagler, E. Naparstek, et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases*, Blood **91**(3) (1998), 756–63. [PMID: 9446633].
- [100] H. Snippert, L. van der Flier, T. Sato, J. van Es, M. van den Born, C. Kroon-Veenboer, N. Barker, A. Klein, J. van Rheenen, B. Simons and H. Clevers, *Intestinal crypt homeostasis results from neutral competition between symmetrically dividing Lgr5 stem cells*, Cell **143**(1) (2010), 134–144.
- [101] T. Stiehl and A. Marciniak-Czochra, *Mathematical modelling of leukemogenesis and cancer stem cell dynamics*, Math. Mod. Natural Phenomena **7** (2012), 166–202.
- [102] T. Stiehl, A. Ho, A. Marciniak-Czochra, *The impact of CD34+ cell dose on engraftment after SCTs: personalized estimates based on mathematical modeling*, Bone Marrow Transplant **49** (2014), 30–37.
- [103] E. Thomas, *Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia*, Ann. Intern. Med. **104** (1986), 155–163.
- [104] D. Trif, *LaguerreEig*, (2011). <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/24266-laguerreeig>
- [105] P.C. Vincent, L. Rutzen-Loesevitz, B. Tibken, B. Heinze, E.P. Hofer and T.M. Fliedner, *Relapse in chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: biomathematical modeling as a new approach to understanding pathogenesis*, Stem Cells **17** (1999), 9–17.
- [106] E. Vivier, E. Tomasello, M. Baratin, T. Walzer and S. Ugolini, *Functions of natural killer cells*, Nat. Immunol. **9**(5) (2008), 503–510.
- [107] A. Wan and J. Wei, *Bifurcation analysis in an approachable haematopoietic stem cells model*, J. Math. Anal. Appl. **345** (2008), 276–285.
- [108] Y. Wang, X-S. Zhang and L. Chen, *Optimization meets systems biology*, BMC Syst. Biol. **4** (2010), 1–4.
- [109] N. Young, *Clinical Hematology*, Mosby Elsevier, Philadelphia, 2006, pp. 1035–1456.
- [110] L. Zon, *Intrinsic and extrinsic control of haematopoietic stem-cell self-renewal*, Nature **453** (2008), 306–313.