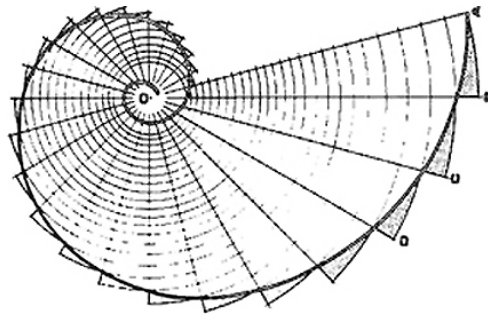


III

CONGRESO DE JÓVENES INVESTIGADORES *de la Real Sociedad Matemática Española*

Universidad de Murcia, 7-11 Septiembre, 2015



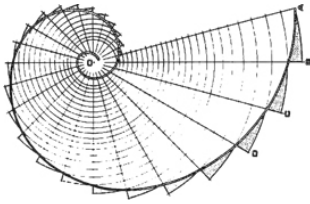
SESIÓN

MATEMÁTICA APLICADA A LA CIENCIA Y A LA TECNOLOGÍA

Financiado por:

Fundación Séneca-Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia, 19625/OC/14, con cargo al Programa “Jiménez de la Espada de Movilidad, Cooperación e Internacionalización”; plan propio de investigación de la Universidad de Murcia; Departamento de Matemática Aplicada de la Universidad Politécnica de Cartagena.





Efectos del ruido intrínseco en el comportamiento de sistemas regulatorios celulares biestables bajo condiciones quasi-estacionarias

Roberto de la Cruz¹, Pilar Guerrero², Fabian Spill³, Tomás Alarcón¹

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado. Aunque el tratamiento de la enfermedad ha mejorado bastante, la mayoría de las terapias contra el cáncer siguen siendo agentes inespecíficos como la quimioterapia o la radioterapia. La estrategia de intentar obtener un medicamento con un objetivo terapéutico específico (como por ejemplo un gen o una proteína implicada en una fase en particular del desarrollo de la enfermedad) que mate sólo las células cancerígenas ha tenido por el momento un éxito bastante limitado. Entender que motivos hacen que esta estrategia no funcione permitiría formular mejores modelos que conduzcan a optimizar los tratamientos contra el cáncer.

Hemos analizado los efectos estocásticos que afectan a la biestabilidad en los sistemas de regulación celular, obteniendo que la concentración de determinadas especies químicas puede disparar o cancelar el comportamiento biestable del sistema (predicción confirmada mediante simulaciones numéricas directas), lo cual permite proponer un nuevo medio para el control de la función celular, a través de la variación de la concentración de estas especies. Esto se puede lograr en la práctica de varias maneras [3], [4].

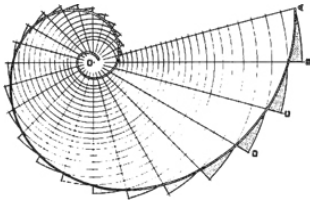
Estos resultados abren nuevas posibilidades, por ejemplo, en el campo de la combinación de tratamientos contra el cáncer. La quiescencia es un importante factor en la resistencia de las células cancerígenas a las terapias inespecíficas. Se podrían formular tratamientos que combinen la quimio o radioterapia con una estrategia que conduzca a las células cancerosas a la proliferación o a la latencia dependiendo de la fase del ciclo de tratamiento. La evaluación de la viabilidad y eficiencia de tales combinaciones requiere la formulación de modelos multiescala [1], [2].

Referencias

- [1] T. Alarcón, H.M. Byrne, P.K. Maini: A multiscale model of tumour growth, *Multiscale Model. Simul.* **3** (2) (2005), 440–475.
- [2] P. Guerrero, T. Alarcón: Stochastic multi-scale modelling of cell populations: Asymptotic and numerical methods, *Math Model. Nat. Phen* **10** (1) (2015), 64–93
- [3] J.G. Robertson: Mechanistic basis of enzyme-targeted drugs, *American Chemical Society* **44** (15) (2005), 5561–5571
- [4] J. Singh, R.C. Petter, T.A. Baillie, A. Whitty: The resurgence of covalent drugs, *Nature Rev. Drug Discovery* **10** (4) (2011), 307–307

¹Centre de Recerca Matemàtica
Campus de Bellaterra, Edifici C, 08193 Bellaterra (Barcelona) Spain
rdelacruz@crm.cat, talarcon@crm.cat

²Department of Mathematics
University College London
Gower Street, London WC1E 6BT, UK
pguerrero@ucl.ac.uk



³Department of Biomedical Engineering
Boston University
44 Cummington Street Boston MA 02215 USA
fabian.spill@gmail.com

Completeness of uniformly accelerated trajectories in General Relativity

Daniel de la Fuente¹

The notion of a uniformly accelerated rectilinear motion of an observer in a general spacetime is analysed in detail. Such an observer may be seen as a Lorentzian circle, providing a new characterization of a static standard spacetime. The trajectories of uniformly accelerated rectilinear observers are seen as the projection on the spacetime of the integral curves of a vector field defined on a certain fiber bundle over the spacetime. Using this tool, we find geometric assumptions to ensure that an inextensible uniformly accelerated rectilinear observer does not disappear in a finite proper time. This work is based on [1].

Referencias

- [1] D. De la Fuente, A. Romero: Uniformly accelerated motion in General Relativity: completeness of inextensible trajectories, *Gen. Relativ. Gravit.* (2015), DOI 10.1007/s100714-015-1879-3.

¹Departamento de Matemática Aplicada
Universidad de Granada
Campus de Fuentenueva, 18071, Granada (Spain)
delafuente@ugr.es

Simulación numérica de avalanchas granulares secas mediante un modelo multicapa con viscosidad variable

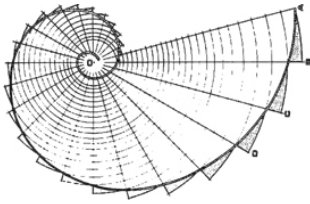
J. Garres-Díaz¹, E.D. Fernández-Nieto¹, A. Mangeney², G. Narbona-Reina¹

Los flujos granulares secos han sido objeto de estudio en los últimos años por su aplicación a la simulación de flujos geofísicos como avalanchas. Por ello, estos estudios pueden ser una herramienta muy útil en la predicción de catástrofes naturales como desprendimientos de tierra y avalanchas de rocas.

El comportamiento de estos flujos se describe por la llamada $\mu(I)$ -reología, donde se considera un criterio de plasticidad de tipo Drucker-Prager. La $\mu(I)$ -reología asume que el *shear stress* (esfuerzo cortante) es proporcional a la presión, siendo la razón de proporcionalidad el coeficiente de fricción, $\mu(I)$, que depende del número de inercia. Bajo estas hipótesis obtenemos una viscosidad variable, en función de la presión

$$\eta = \frac{\mu(I)p}{\|D(\vec{u})\|}$$

donde $D(\vec{u})$ es el *strain rate tensor* (tensor velocidad de deformación).



CONGRESO DE JÓVENES INVESTIGADORES

Real Sociedad Matemática Española

Universidad de Murcia, del 7 al 11 de Septiembre de 2015

La principal ventaja de los modelos multicapa es que permiten obtener un perfil vertical de velocidad. Se presentará un modelo multicapa 3D para este tipo de flujos viscoplásticos y su validación, mediante las comparaciones con una solución analítica 2D, y con datos de laboratorio para una avalancha granular sobre un plano inclinado.

¹Matemática Aplicada I
Universidad de Sevilla
Avda. Reina Mercedes S/N, 41011 Sevilla (España)
jgarres@us.es, edofer@us.es, gnarbona@us.es

²IPGP Paris, Equipe Sismologie
1, rue Jussieu - 75238 Paris cedex 05
mangeney@ipgp.fr

Cancer therapeutic potential of the interplay between the immune system and tumor-associated vasculature

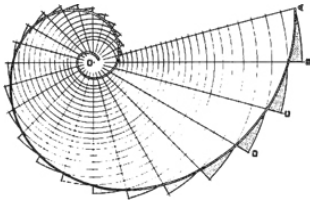
J. C. López Alfonso¹, H. Hatzikirou², S. Mühle², C. Stern², S. Weiss², M. Meyer-Hermann³

Currently, most of the basic mechanisms governing tumor-immune system interactions, in combination with modulation of tumor-associated vasculature, are far from being completely understood. A mathematical model of vascularized tumor growth is developed, where the main novelty is the modelling of the interplay between functional tumor vasculature and effector recruitment dynamics. Parameters are calibrated on the basis of different *in vivo Rag1 -/-* and wild-type (WT) *BALB/c* murine tumor growth experiments. The model analysis supports that vasculature normalization can be a plausible and effective strategy to treat cancer when combined with appropriate immuno-stimulation. Moreover, we find that improved levels of functional vasculature, potentially mediated by vascular normalization or stress alleviation strategies, can provide beneficial outcomes in terms of tumor burden reduction and control. Normalization of tumor blood vessels opens a therapeutic window of opportunity to augment the anti-tumor immune responses, as well as to reduce the intratumoral immunosuppression and hypoxia due to vascular abnormalities. The potential success of normalizing tumor vasculature closely depends on the effector cell recruitment dynamics and tumor sizes. Furthermore, an arbitrary increase of initial effector cell concentration does not necessarily imply tumor control, and we evidence the existence of an optimal effector concentration range for tumor shrinkage. Based on these findings, we suggest a theory-driven therapeutic proposal that optimally combines immune- and vaso-modulatory interventions.

¹Center for Advancing Electronics,
Technische Universität Dresden,
01062 Dresden, Germany.

²Department of Systems Immunology and Braunschweig Integrated
Centre of Systems Biology, Helmholtz Center for Infectious Research,
Inhoffenstr 7, 38124 Braunschweig, Germany.

³Institute for Biochemistry, Biotechnology and Bioinformatics,
Technische Universität Braunschweig
38106 Braunschweig, Germany.



Clasificación automática mediante medidas de proximidad a partir de información imperfecta

Mercedes Pelegrín García¹, José Manuel Cadenas Figueredo¹

Cuando no disponemos de conocimiento suficiente para resolver un problema, debemos utilizar la información disponible para desarrollar una técnica que permita ofrecer una solución. Por ejemplo, no existe un procedimiento sistemático que permita clasificar (sin equivocarnos) un correo como *spam* o no *spam*. Las soluciones a este tipo de problemas no suelen identificarse completamente aunque sí se pueden elaborar aproximaciones útiles.

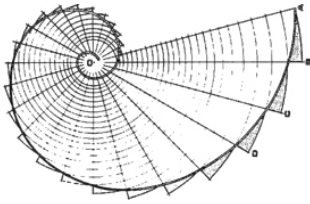
El problema de inferir conceptos generales desde instancias específicas es un elemento central del Aprendizaje Computacional. En este ámbito se encuentra la tarea de la clasificación, que consiste en asignar una clase o etiqueta a instancias de un determinado dominio. Representaremos el conjunto (discreto) de clases posibles por \mathcal{C} y el dominio de las instancias por X . La función que debe ser aprendida se denota por $c : X \rightarrow \mathcal{C}$. El sistema aprendiz se encuentra ante una serie de ejemplos de entrenamiento. Cada ejemplo consiste en una instancia $x \in X$ con su valor de clase $c(x)$ y el problema al que se enfrenta el sistema es estimar la función $c(\cdot)$. Si denotamos por H el conjunto de las posibles funciones a considerar, el objetivo es encontrar una función $h : X \rightarrow \mathcal{C}$ de forma que $h(x) = c(x)$ para todo $x \in X$ [1]. Dentro de los métodos que tratan de resolver el problema de la clasificación se encuentra el de k -vecinos más cercanos. Cuando se quiere clasificar una nueva instancia, este método selecciona las k instancias más cercanas a esta, y en base a las mismas se determina la clasificación. Para medir la cercanía o lejanía entre dos instancias, se pueden emplear diferentes medidas de proximidad, que suelen ser distancias métricas o disimilaridades.

Debido a la falta de generalidad del método de k -vecinos para tratar con instancias que no vienen representadas por valores exactos (información imperfecta) y a la proliferación de este tipo de instancias, es necesario extender dicho método para que sea capaz de manejarlas [2, 3]. El objetivo de este trabajo es proponer distintas medidas para definir la proximidad entre estos tipos de instancias, así como analizar las propiedades que poseen. Para ello, la información imperfecta se representa mediante conjuntos difusos (*fuzzy sets*), que se manejan de forma adecuada mediante la Teoría de Conjuntos Difusos [4]. Se realiza una implementación en R del método de k -vecinos adaptado a instancias con información imperfecta y un estudio comparativo de las distintas medidas de proximidad propuestas para diferentes conjuntos de datos.

Referencias

- [1] T.M. Mitchell: *Machine Learning*. McGraw-Hill International Editions, 1997.
- [2] J.M. Cadenas, M.C. Garrido, R. Martínez y A. Martínez: Regla de k_M -vecinos más cercanos en bases de datos de baja calidad. En *IV Simposio de Teoría y Aplicaciones de la Minería de Datos (TAMIDA)*, A. Troncoso y J. C. Riquelme, 1303-1312. Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, 2013.
- [3] A. Palacios, M.J. Gacto and J. Alcalá-Fdez: Mining Fuzzy Association Rules from Low Quality Data. En *Soft Computing* **16** (5), 883-90. 2012.
- [4] L.A. Zadeh: Fuzzy Sets. En *Information and Control* **8** (3), 338-353. 1965.

¹Dept. de Ingeniería de la Información y las Comunicaciones
Universidad de Murcia
Campus de Espinardo, Espinardo-30100
mariamercedes.pelegrin@um.es, jcadenas@um.es



Nonlinear noisy integrate and fire neuron models: delay and excitatory-inhibitory populations

Ricarda Schneider¹, José Antonio Carrillo de la Plata², María José Cáceres Granados³

The Network Nonlinear Noisy Leaky Integrate and Fire (NNLIF) models for neuronal networks can be written as Fokker-Planck-Kolmogorov equations and give a rule to determine the probability to find a neuron at the potential v . One of the main parameters of the model is the connectivity of the network, which, under some assumptions, leads to a blow-up in finite time of the solution. Specifically, in [2] it has been proven that for fully excitatory networks, if the initial data is concentrated enough around the firing potential or if the connectivity parameter is big enough, there are not any global-in-time weak solutions for the system. In [3], this result was extended to a NNLIF model which includes a refractory state, which means that, after firing, neurons do not respond to any stimuli during a period of time (refractory period). In both papers, [2] and [3], a theoretical and numerical analysis of steady states for the models was developed.

The first aim of this talk is to describe the behavior of solutions of the NNLIF model, when the delay in the neuronal transmission is included. This completes the model since usually the neuronal transmission is considered to suffer a delay [1].

We focus our study in the behavior of solutions that in the NNLIF model without delay led to a blow-up in finite time. After some numerical analysis, we observe that the inclusion of a delay avoids the blow-up in finite time, as it was demonstrated at microscopic level in [6]. In fact, the graphic of the firing rate shows a first high increase and falls down - with some oscillations- to a steady state afterwards. The maximum of the first increase rises if the value of the delay is smaller.

The next goal of this talk is to describe results on the excitatory-inhibitory coupled NNLIF model. There we consider a neuronal network that is composed of two different populations: excitatory neurons and inhibitory neurons. In a first approach we are going to suppose that none of the populations has a transmission delay nor a refractory period.

In this model solutions can also blow-up in finite time. The blow-up phenoma here is reflected in a non-existence of a global-in-time solution for the probability density of the excitatory population. Since the equation for the probability density of the inhibitory population is coupled to the excitatory one, via the firing rate, which blows-up in finite time, its solution also fails to be global in time in that case. In [4] it was proved that in fully inhibitory networks the solutions are global in time.

Last, we analyse the number and stability of steady states in terms of the parameter values of the model. For this excitatory-inhibitory model the parameter space is quite huge, so the observed dynamic is very rich: there are cases with one, two, three or none steady states. In fact, for the parameter space that does not give any steady state, it seems that the solutions always blow-up in finite time.

In the future we hope to be able to extend our results to the general case, which means, to the case in which the excitatory-inhibitory coupled model includes a transmission delay and a refractory state.

Referencias

- [1] N. Brunel: Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J. Comput. Neurosci.* **8** (3) (2000), 103-208 .
- [2] M. J. Cáceres, J. A. Carrillo, B. Perthame: Analysis of nonlinear noisy integrate & fire neuron models: blow-up and steady states. *J. Math. Neurosci.* **1** (1) (2011), 1-33.
- [3] M. J. Cáceres, B. Perthame: Beyond blow-up in excitatory integrate and fire neuronal networks: refractory period and spontaneous activity. *J. Math. Neurosci.* **350** (2014), 81-89.



CONGRESO DE JÓVENES INVESTIGADORES

Real Sociedad Matemática Española

Universidad de Murcia, del 7 al 11 de Septiembre de 2015

-
- [4] J. A. Carrillo, M.d.M Gonzalez, M.P.Galdani, M.E. Schonbek: Classical Solutions for a nonlinear Fokker-Planck equation arising in Computational Neuroscience. *Comm. Partial Differential Equations* **38** (3) (2013), 385-409.
- [5] F. Delarue, J. Inglis, S. Rubenthaler, E. Tanré: Global solvability of a networked integrate-and-fire model of McKean-Vlasov type. *arXiv preprint arXiv:1211.0299v4* (2012).
- [6] F. Delarue, J. Inglis, S. Rubenthaler, E. Tanré: Particle systems with a singular mean-field self-excitation. Application to neuronal networks. *arXiv preprint arXiv:1406.115* (2014).

¹Dept. Matemáticas, Universidad Autónoma de Barcelona
08193 Bellaterra (Barcelona)
ricarda.schneider@uab.cat

²Department of Mathematics
Imperial College London
South Kensington Campus, LONDON, SW7 2AZ
carrillo@imperial.ac.uk

³Dept. Matemática Aplicada, Universidad de Granada
Campus de Fuentenueva, 18071 Granada
caceresg@ugr.es

Un modelo cinético para el movimiento celular en un tejido: modelado, análisis y límites macroscópicos

Luis Urrutia (ponente)¹, Juanjo Nieto¹

En este trabajo presentamos un modelo cinético del movimiento de una población celular en su medio. Dicho movimiento viene influenciado por dos fenómenos biológicos, haptotaxis y quimiotaxis. Incluimos las interacciones de la población con las dos sustancias del medio que provocan estos dos fenómenos, y las distintas ecuaciones de los químicos. Estudiaremos el buen planteamiento del modelo construido. Por último, realizamos un conveniente límite de escala para obtener la dinámica macroscópica del sistema.

Referencias

- [1] J. Kelkel, C. Surulescu: A multiscale approach to cell migration in tissue networks, *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.* 22 (3) (2013), 1150017 (25 p.).
- [2] J. Nieto, L. Urrutia: A multiscale modeling of cell mobility: from kinetic to hydrodynamics, *Preprint*.
- [3] A. Bellouquid, J. Calvo, J. Nieto, J. Soler: Hyperbolic vs parabolic asymptotics in kinetic theory towards fluid dynamic models, *SIAM J. Appl. Math.* 73 (4) (2013), 1327–1346.

¹Departamento de Matemática Aplicada
Universidad de Granada
18071, Granada, Spain
lurrutia@ugr.es, jjmnieto@ugr.es