Università degli Studi di Salerno

DIPARTIMENTO DI MATEMATICA

Scuola Dottorale in Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Ciclo XIII

ABSTRACT

Stochastic diffusion processes with jumps for cancer growth and neuronal activity models

Autore:
Serena Spina

Research Director:
Prof. Virginia Giorno

Tutor:
Prof. Antonio Di Crescenzo

PhD Director:
Prof. Patrizia Longobardi

Abstract

Nelle ultime decadi, grande attenzione è stata posta alla descrizione di sistemi biologici, fisici e ingegneristici soggetti a vari tipi di salti. Un salto, o catastrofe, è considerato un evento casuale che trasforma lo stato di un processo evolutivo in un certo punto dal quale il processo può ripartire. Una catastrofe può rappresentare l'estinzione o la riduzione di elementi in una popolazione biologica (dovuta a infezioni virali o ad agenti esterni) o del numero di clienti in un sistema di servizio (dovuto a mancanza di corrente o a bug del sistema).
In letteratura, alcuni risultati sono stati ottenuti per catene di Markov continue nel tempo e per processi stocastici di diffusione soggetti a salti che occorrono con tasso esponenziale.
In questa tesi proponiamo uno studio per altri processi evolutivi soggetti a salti e consideriamo varie applicazioni di interesse in differenti aree.
In particolare, introduciamo l'effetto di salti in:

- modelli deterministici per la diffusione di notizie,
- catene di Markov non omogenee,
- processi stocastici di diffusione, con particolare attenzione al modello di Gompertz per l'evoluzione tumorale e al processo non omogeneo di Ornstein-Uhlenbeck per l'attività neuronale.

Specificamente, per prima cosa analizziamo meccanismi di diffusione di una notizia, durante i quali si considere l'effetto di un ente esterno che provoca una smentita della notizia così che il processo viene resettato allo stato iniziale, che consiste di un unico portatore che rinnova il processo di diffusione.

Questo studio è mostrato nella sottosessione dell'Introduzione *Rumor spreading with denials*.
In questo contesto le smentite, o salti, sono aleatorie e occorrono in accordo a un processo di Poisson di parametro ξ. Vengono studiati due modelli di diffusione di una notizia con smentite. In entrambi i modelli la popolazione è divisa in tre gruppi: portatori (che conoscono e trasmettono la notizia), ignoranti (che non conoscono la notizia) ed ex-portatori (che conoscono la notizia ma non la trasmettono). La notizia si diffonde attraverso contatti, che occorrono in accordo a un processo di Poisson di parametro λ, tra portatori e altre persone.
Consideriamo prima un modello A basato sul noto modello DK in cui vengono introdotte le smentite e studiamo poi un modello alternativo, modello B, in cui si verificano le smentite e ogni portatore può trasmettere la notizia al massimo k volte. Per entrambi i modelli, scriviamo il sistema di equazioni differenziali ordinarie che descrivono il meccanismo di diffusione della notizia e studiamo la sua soluzione stazionaria focalizzandoci sulla percentuale asintotica di ignoranti per identificare la densità della popolazione che conosce la notizia. Un'attenta analisi numerica è eseguita per studiare l'effetto delle smentite al variare dei parametri e per confrontare i modelli proposti.
Notiamo che, in entrambi i casi, la percentuale asintotica di ignoranti aumenta quando il tasso delle smentite aumenta rispetto al tasso dei contatti; in particolare, se la taglia della popolazione è grande e $\xi \geq \lambda$, la notizia non si diffonde affatto.
Per il modello B, la densità degli individui che conosce la notizia aumenta con k, dal momento che la notizia ha più possibilità di diffondersi. Inoltre, il modello B si comporta come il modello A quando k cresce, in particolare una buona corrispondenza si ottiene già per $k = 6$. Infine, per entrambi i modelli otteniamo che al massimo metà della popolazione può essere informata sulla notizia.

Riguardo le catene diMarkov non omogenee, consideriamo un sistema di servizio soggetto a catastrofi che occorrono ad istanti aleatori e che rendono istantaneamente vuoto il sistema riducendo a zero il numero di clienti. Questo

studio è mostrato nella sottosezione dell'Introduzione *Time non-homogeneous adaptive queue with catastrophes*.
Le catastrofi avvengono secondo un processo di Poisson non omogeneo tempo; in particolare, i tassi della catastrofi dipendono dal tempo e dal numero di clienti in coda.
Analizziamo il sistema studiando le probabilità di transizione e i momenti del numero di clienti nel sistema. Ci concentriamo sul problema del tempo di prima visita (FVT) allo stato zero con particolare attenzione al periodo di occupazione del sistema di servizio, cioè l'intervallo di tempo durante il quale almeno un servitore è occupato. In particolare, si presta attenzione al caso in cui l'intensità delle catastrofi è una funzione periodica del tempo ottenendo alcune proprietà sulla distribuzione asintotica e sulla densità del FVT. In particolare, studiamo il sistema di servizio $M/M/1$ per fornire un esempio dei risultati ottenuti.

Dopo un breve studio di modelli deterministici e di catene di Markov soggetti a salti, la tesi si concentra soprattutto sui processi di diffusione stocastici con salti. Nel capitolo 1, *Stochastic diffusion processes with random jumps*, costruiamo processi di diffusione con salti supponendo che le catastrofi si verifichino ad intervalli di tempo che seguono una distribuzione generale e i punti di ritorno sono scelti aleatori. Inoltre, si considera la possibilità che, dopo ogni salto, il processo possa evolvere con dinamiche diverse rispetto ai processi precedenti; supponiamo anche che gli intervalli tra salti consecutivi e i punti di ritorno non siano identicamente distribuiti. Per questo tipo di processo, analizziamo la funzione densità di probabilità (pdf), i suoi momenti e il problema del tempo di primo passaggio (FPT). Studiamo inoltre il processo di Wiener con salti, come esempio.
Nei restanti capitoli della tesi, ci concentriamo sull'effetto di salti in processi di diffusione stocastici di interesse in neurobiologia.

Nel capitolo 2, *A Gompertz model with jumps for an intermittent treatment in cancer growth*, viene costruito un processo di Gompertz con salti per analizzare l'effetto di un programma terapeutico che fornisce soppressione

intermittente di cellule tumorali. In questo contesto, un salto rappresenta un'applicazione della terapia.
In primo luogo, consideriamo un semplice modello in cui il processo di Gompertz ha le stesse caratteristiche tra due salti consecutivi, i punti di ritorno e gli intervalli tra salti consecutivi sono indipendenti e identicamente distribuiti. Per questo modello, studiamo la pdf di transizione, lo stato medio del sistema (che rappresenta la dimensione media del tumore) e il numero di applicazioni terapeutiche da effettuare in intervalli temporali di ampiezza fissa. Consideriamo le distribuzioni degenere ed esponenziale per gli intervalli tra salti e studiamo tre differenti distribuzioni per il punto di ritorno (degenere, uniforme e bi-esponenziale). Notiamo che i risultati ottenuti per diverse distribuzioni del punto di ritorno sono comparabili, così, negli studi seguenti, si considera solo il caso degenere.
Dopo questo primo passo, costruiamo un modello più realistico. In particolare, si assume: il protocollo terapeutico ha una programmazione deterministica, in modo che i salti avvengano in istanti di tempo prefissati e convenientemente scelti; i punti di ritorno sono deterministici; i trattamenti terapeutici indeboliscono un organismo malato e quando viene applicata una terapia c'è un evento di selezione per cui solo le cellule più aggressive sopravvivono (per esempio questa prospettiva potrebbe essere applicata a farmaci mirati che hanno una tossicità molto inferiore per il paziente).
Prendendo in considerazione questi aspetti, costruiamo processi deterministici e stocastici con salti.
Poichè ogni applicazione terapeutica comporta una riduzione della massa tumorale, ma implica anche un aumento della velocità di crescita, si solleva il problema di trovare un compromesso tra questi due aspetti. Due possibili protocolli per controllare la crescita del cancro sono proposti.
Nel primo protocollo, assumiamo che gli intervalli tra salti hanno la stessa ampiezza. Supponiamo anche che i punti di ritorno siano tutti uguali tra loro dopo ogni salto. In questo caso, si ottengono interessanti proprietà che permettono di scegliere i tempi di applicazione terapeutica più appropriati, quando la tossicità del farmaco è fissata.
Nel secondo protocollo, si consiglia di applicare la terapia appena prima che

la massa tumorale raggiunga una soglia di controllo fissata S. A questo scopo, studiamo il problema del FPT attraverso S e forniamo informazioni su come scegliere i tempi di applicazione in modo che la dimensione del cancro rimanga limitata durante il trattamento. La bontà dei risultati ottenuti è misurata tramite l'aumento della FPT medio del processo attraverso S. L'analisi effettuata mostra che i risultati migliori si ottengono quando la terapia viene applicata più tardi possibile, per soglie di controllo alte e per valori piccoli della tossicità della terapia.
Inoltre, confrontiamo gli approcci deterministici e stocastici osservando che, per entrambi i protocolli, la media del FPT attraverso S aumenta con l'ampiezza delle fluttuazioni casuali.
Forniamo anche un confronto tra i due protocolli proposti e concludiamo che, per la scelta dei parametri fatta, la seconda strategia è la migliore, cioè è preferibile applicare la terapia appena prima che la massa tumorale attraversi la soglia di controllo.

Nel capitolo 3, *Return process with refractoriness for a non-homogeneous Ornstein-Uhlenbeck neuronal model*, consideriamo un processo stocastico di diffusione con salti per l'attività neuronale.
Per descrivere il comportamento input-output di un singolo neurone soggetto ad una dinamica di tipo diffusivo, modelliamo il potenziale di membrana neuronale attraverso il processo di diffusione di Ornstein-Uhlenbeck (UO). Assumiamo che gli input, pur rimanendo di ampiezza costante, siano caratterizzati da tassi dipendenti dal tempo. In particolare, consideriamo un processo OU caratterizzato da un drift dipendente dal tempo in cui appare una funzione periodica $m(t)$ che rappresenta alcuni effetti oscillatori dell'ambiente che agiscono sul neurone.
Per descrivere il treno di spari neuronali, sul processo UO non omogeneo viene costruito un processo di ritorno come segue. Partendo dal valore iniziale che rappresenta il potenziale a riposo, il potenziale di membrana neuronale segue il processo OU non omogeneo finchè viene raggiunta una soglia (la soglia di sparo) per la prima volta. In corrispondenza del raggiungimento di questo picco, si verifica uno sparo neuronale che resetta il processo al potenziale di

riposo. Poi, il potenziale di membrana evolve come prima fino a quando la soglia viene raggiunta nuovamente causando un altro sparo neuronale, e cosè via. Per studiare la distribuzione degli intervalli tra spari consecutivi (ISI), analizziamo la variabile casuale FPT del processo OU non omogeneo perchè rappresenta la controparte teorica dell'istante di sparo neuronale, cosicchè la pdf della FPT descrive il pdf del tempo di sparo. A questo proposito, ci avvaliamo del comportamento asintotico di tipo esponenziale per la pdf FPT.
Per quanto riguarda questo processo di ritorno, si studia la distribuzione degli ISI e il numero di spari che si verificano fino a un tempo fissato.
Inoltre, prendiamo in considerazione l'effetto della refrattarietà sul modello. Un periodo di refrattarietà è un intervallo di tempo che segue ogni sparo e durante il quale il neurone è completamente o parzialmente incapace di rispondere a stimoli. Quindi, si introducono tempi morti casuali che ritardano gli spari, simulando l'effetto di refrattarietà. Forniamo l'espressione della distribuzione ISI anche per il processo con refrattarietà. Questa distribuzione è condizionata dall'istante in cui si verifica l'ultimo sparo.
Viene eseguita una analisi teorica e numerica del processo di ritorno in presenza di refrattarietà costante ed esponenziale.
Si osservano alcune analogie tra la pdf degli ISI con refrattarietà e senza refrattarietà. In particolare, la nostra analisi mostra che la pdf degli ISI in presenza di refrattarietà è traslata rispetto alla pdf degli ISI in assenza di refrattarietà, purchè quest'ultima sia convenientemente condizionata. Questa osservazione supporta il modello proposto.

La tesi si conclude con le conclusioni sui risultati ottenuti e con alcuni possibili sviluppi futuri.