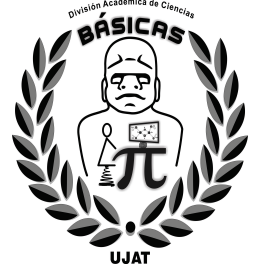




UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO



División Académica de Ciencias Básicas

MODELO CONTINUO EN EDP's DE LA ANGIOGÉNESIS INDUCIDA POR TUMOR

T E S I S

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS EN MATEMÁTICAS
APLICADAS

Presenta:

Ana Kristhel Esteban López

Director de tesis:

Dr. Justino Alavez Ramírez

Cunduacán, Tabasco, México.

19 de mayo de 2023



DIRECCIÓN

03 de marzo de 2023

Lic. Ana Kristhel Esteban López
Pasante de la Maestría en Ciencias Matemáticas Aplicada
P R E S E N T E.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulada "**Modelo continuo en EDP's de la angiogénesis inducida por tumor**", en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias en Matemáticas Aplicadas.

Sin mas por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE.

DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL
DIRECTORA



DIVISION ACADÉMICA DE
 CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo

CARTA DE AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado de maestría denominada "MODELO CONTINUO EN EDP's DE LA ANGIOGÉNESIS INDUCIDA POR TUMOR", de la cual soy autor y titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con la que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Cunduacán, Tabasco a los diecinueve días del mes de mayo del año dos mil veintitrés.

AUTORIZÓ



Ana Kristhel Esteban López
182A15003

*Dedicado a todas aquellas
personas que han luchado y
perdido la guerra contra el cáncer.
En especial a mi Chelita.*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

*A Dios, por sentirlo
presente en todo momento
y darme las fuerzas
para continuar.*

*A mi familia,
en especial a mi madre y esposo,
por su paciencia y ánimo que me
han dado siempre.*

*A mi asesor,
no solo por apoyarme y guiarme
durante la realización de
este trabajo, sino también por la colaboración
valiosa en todo momento con
sus ideas y conocimiento.*

*A mis amigos,
David y Enrique, con los que tantos
ratos compartí durante la carrera.*

*A la división y CONACYT,
por brindarme
siempre el apoyo y los medios para
la consecución y finalización
de este trabajo.*

A todos ellos, gracias.

Índice general

	Página
Introducción	1
1. Modelación de la angiogénesis inducida por tumor	3
1.1. Conceptos básicos en angiogénesis tumoral	4
1.1.1. Células endoteliales	4
1.1.2. Matriz extracelular	5
1.1.3. Fibronectina	6
1.1.4. Sustancias TAF	6
1.1.5. Inhibidores de angiogénesis	8
1.1.6. Principios de terapia antiangiogénica para el desarrollo de ensayos clínicos	9
1.2. Formulación matemática de la angiogénesis inducida por tumor . . .	11
1.2.1. Ecuación de reacción-difusión	11
1.2.2. EDP de la angiogénesis inducida por tumor	12
2. Introducción al método variacional	16
2.1. El concepto de solución de una ecuación diferencial	16
2.2. Introducción a la teoría de distribuciones	19
2.2.1. Definición de distribución	19
2.2.2. La derivada de una distribución	29
2.2.3. Espacios de Sobolev y desigualdad de Poincaré	32
2.3. Formulación variacional abstracta y el teorema de Lax-Milgram . . .	37
2.4. Aplicación a problemas de contorno de tipo elíptico	39
2.4.1. El caso unidimensional	40
2.4.2. El caso en dimensiones 2 y 3	41
3. Discretización y formulación variacional del modelo de estudio	48
3.1. Modelo adimensionalizado	48
3.2. Condiciones iniciales y parámetros	50
3.2.1. Condición inicial de sustancias TAF	50
3.2.2. Condición inicial de la fibronectina	51
3.2.3. Condición inicial de las células endoteliales	52

3.3. Condiciones de frontera	53
3.4. Discretización en el tiempo y formulación variacional del modelo adimensionalizado	55
3.4.1. Formulación variacional del problema mixto	56
3.4.2. Discretización en el tiempo de f y c	61
3.4.3. Evaluación de F	63
4. Conclusiones	67
4.1. Conclusiones	67
4.2. Trabajos a futuro	68
Bibliografía	69
Anexos	74

Introducción

El cáncer no es una enfermedad nueva. Papiros egipcios que datan de aproximadamente el año 1600 a. C. ya la describían [1, 22]. Se cree que fue el médico griego Hipócrates la primera persona en utilizar la palabra “carcinosis” (cangrejo) para denominar el cáncer [1, 13, 44], pero fue hasta que la primera autopsia fuera realizada por el anatomista italiano Giovanni Morgagni en 1761 que se sentaron las bases para el estudio científico del cáncer, también conocido como “la oncología”. Sin embargo, fue hasta la invención del microscopio en el siglo XIX que comenzó el “estudio patológico moderno de cáncer” [1, 15].

El cáncer se ha vuelto un problema global de salud pública. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015, el cáncer es la primera o la segunda causa de muerte antes de los 70 años en 91 de 172 países, y ocupa el tercer o cuarto lugar en 22 países adicionales [6, 15]. La incidencia de cáncer y la mortalidad están creciendo rápidamente en todo el mundo. Las razones son complejas pero reflejan tanto el envejecimiento como el crecimiento de la población, así como los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo para el cáncer.

Algunos factores de riesgo de cáncer se pueden vincular estrechamente con la herencia, los productos químicos, las radiaciones ionizantes, las infecciones o virus y los traumas. Los investigadores estudian cómo estos diferentes factores pueden interactuar de una manera multifactorial y secuencial para producir tumores malignos [1, 15].

Los tumores pueden ser benignos o malignos. Las células de los tumores malignos presentan dos características que las distinguen de las normales: se reproducen de manera descontrolada, y son capaces de invadir y colonizar tejidos y órganos distantes, en lugares donde normalmente no pueden crecer [15, 23]. La combinación desafortunada de estas características es la que hace tan peligrosa y mortal a la mayoría de las formas del cáncer. Afortunadamente, gracias a los avances de la medicina y matemáticas, existen muchos modelos matemáticos que permiten describir (bajo ciertas condiciones) la evolución de las células cancerígenas y el efecto que sobre ellas produce una terapia elegida con la intención de eliminar o, al menos, contener el crecimiento de un tumor [15, 61].

La forma de abordar el estudio del “cáncer” es muy variada. Durante algún tiempo se pensó que los tumores se definían por un crecimiento incontrolado sólo de las células cancerígenas, pero la biología moderna del cáncer ahora incluye el papel de la angiogénesis en el crecimiento tumoral [17, 50].

1 En la presente tesis estudiaremos un modelo matemático para el cáncer, que consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales parciales (EDP's) no lineales planteado por Anderson y Chaplain [2]. El modelo se basa en el proceso de angiogénesis inducida por un tumor, y que está formulado al final del Capítulo 1 por el sistema (1.10). A pesar de que hay diversas literaturas que muestran soluciones numéricas del modelo [2, 7, 8, 38, 53], no encontramos literatura que muestre la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución del sistema (1.10) con respecto a los datos y parámetros del problema, salvo el artículo que publicamos en 2020 [15]. Dicho artículo se derivó de este trabajo, donde nos propusimos *investigar la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución, cuando existe, con respecto a los datos y parámetros del problema*, aplicando el método variacional.

En el Capítulo 1, se introducen las bases biológicas de manera resumida del proceso de angiogénesis para llegar a la justificación del modelo matemático, el cual se centrará en tres variables más importantes involucradas en la angiogénesis inducida por tumores; a saber, células endoteliales, factor angiogénico del tumor (TAF) y fibronectina; cada una de las cuales tiene un papel crucial en el desarrollo de un tumor.

En el Capítulo 2, se presenta una breve introducción a uno de los métodos modernos más usados en la resolución de EDP's: el método variacional. A su vez, este método constituye la base teórica de uno de los métodos numéricos más populares en ingeniería y ciencias: el método de los elementos finitos. El material que aquí se presenta se puede consultar en [41, 42].

En el Capítulo 3, se aplica el método variacional para demostrar, vía el teorema de Lax-Milgram, la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución con respecto a datos y parámetros del problema. Se estudia el problema tipo Dirichlet homogéneo y el problema mixto no homogéneo, y sus respectivas formulaciones variacionales. Es importante señalar que los resultados que se reportan en este capítulo fueron publicados por Esteban-López y Alavez-Ramírez (2020) [15] como requisito para presentar esta tesis.

Finalmente en el Capítulo 4, se presentan las conclusiones del trabajo y posibles proyectos para desarrollar en el futuro.

Capítulo 1

Modelación de la angiogénesis inducida por tumor

El cáncer es, en esencia, un proceso genético [44]. En un individuo sano, las células regulan su ciclo vital por el proceso de apoptosis o muerte celular programada [51]. Durante los primeros años de vida, las células se multiplican con rapidez, hasta alcanzar la edad adulta, en ese momento la división celular se produce no para crecer, sino para reparar los tejidos que se van deteriorando o paliar determinadas lesiones. A diferencia de las células sanas, las cancerosas continúan multiplicándose, por un cúmulo de causas aún desconocidas, en las que pueden influir factores genéticos, estilo de vida, medio ambiente, infecciones víricas, etc. Esta continua división celular produce acumulaciones de células o bultos anómalos, que son los tumores [11].

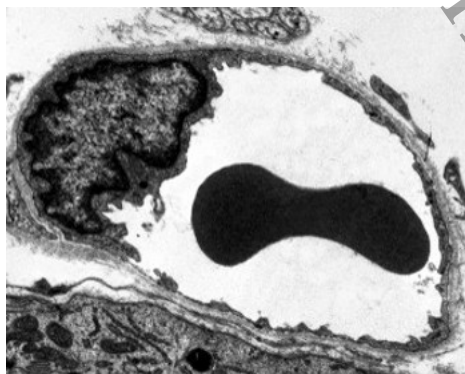
Los tumores pueden ser benignos o malignos. Si el tumor es benigno, las células se multiplican de forma descontrolada, pero no se extienden a otras partes del organismo. Generalmente, los tumores benignos no ponen en peligro la vida, aunque si continúan creciendo, la presión puede terminar afectando a los órganos cercanos, por lo que suele ser necesario extirparlos. En cambio, si el tumor es maligno (cáncer), las células que lo forman tienen capacidad para extenderse a otras áreas del organismo y también pueden crecer en estos órganos. Esta propagación es lo que se denomina metástasis [11]. El crecimiento de las neoplasias sólidas siempre se acompaña de neovascularización. Este nuevo crecimiento capilar es aún más vigoroso y continuo que un crecimiento similar de brotes capilares observados en heridas frescas o en inflamación. Muchos han descrito la asociación entre el crecimiento de tumores malignos sólidos y el crecimiento de nuevos vasos: angiogénesis [16, 18, 19, 50].

1.1. Conceptos básicos en angiogénesis tumoral

El término angiogénesis significa literalmente formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de una vasculatura existente. En donde las células endoteliales (CEs) migran y proliferan, organizándose hasta formar estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables [15, 33]. Empecemos con el hecho de que las células del tumor estimulan la proliferación de células endoteliales, y las células endoteliales pueden tener un efecto indirecto sobre la tasa de crecimiento tumoral [18].

1.1.1. Células endoteliales

5 A principios del siglo XIX, Von Reckinghausen describió que los vasos sanguíneos estaban recubiertos por una capa de células. Esta capa de una célula de espesor está formada por las células endoteliales (CEs), que constituyen la superficie interna de los vasos del sistema cardiovascular y linfático [34]. Las células endoteliales son muy aplanadas, tanto que el núcleo puede ser la estructura más alta de la célula, incluso siendo el núcleo una estructura también aplanada. La forma celular se adapta al diámetro del conducto que recubre (ver figura 1.1). Así, en los capilares más finos una célula endotelial puede extenderse a toda la circunferencia del conducto de manera que sería la sucesión de células endoteliales las que formarían el capilar, mientras que en vasos más anchos como arterias y venas se necesitan varias células endoteliales para cubrir internamente el perímetro del vaso [34]. Las células endoteliales están separadas del tejido conectivo por una lámina basal, a cuya síntesis contribuyen las propias células endoteliales. Así, son capaces de sintetizar y liberar fibronectina, laminina y colágeno tipo II, IV y V [34, 44].



5 Figura 1.1: Imagen de microscopía electrónica donde se observa una célula endotelial formando todo el perímetro del capilar y un eritrocito dentro [34].

Las funciones del endotelio son variadas y trascendentes para el organismo. Por ejemplo, forman una capa muy cohesionada que hace de barrera entre la sangre y los tejidos,

participan en la presión sanguínea, coagulación, la migración de los leucocitos, y otras [34].

La formación de células endoteliales nuevas, es decir, en lugares donde no hay vasos sanguíneos previos, sólo ocurre en el embrión y se llama vasculogénesis. Los nuevos vasos en animales adultos, y también muchos en los embriones, se producen por ramificación de vasos preexistentes por un proceso denominado angiogénesis, o por división de un vaso sanguíneo en dos. La angiogénesis, la más frecuente, puede ser normal (crecimiento de tejidos, ciclos menstruales del útero de las hembras) o patológica (heridas, tumores, inflamación) [34]. La angiogénesis se produce cuando una señal angiogénica es liberada por tejido circundante. La célula endotelial del vaso más próximo, normalmente una vénula, que recibe la máxima concentración empieza a migrar hacia la fuente de la señal, arrastrando a su células endoteliales adyacentes, las cuales proliferan para alargar el nuevo vaso. Para ello, las células endoteliales inicialmente se separan entre sí dejando la membrana basal al descubierto y es rápidamente digerida enzimáticamente por proteasas liberadas por las propias células endoteliales. Por ese hueco se cuegan las células endoteliales, mientras algunas proliferan. Entre ambas poblaciones crean el vaso nuevo que va generando membrana basal alrededor a medida que crece. Normalmente este proceso se da en diferentes vasos próximos a la señal. Este tubo seguirá creciendo y ramificándose hasta que la señal estimuladora cesa. Los extremos de estos vasos se fusionan formando circuitos cerrados y permitiendo que la sangre fluya [34].

Inicialmente, las células endoteliales vasculares deben adquirir un fenotipo angiogénico para migrar hacia un estímulo angiogénico y diferenciarse para formar tubos endoteliales y estructuras similares a capilares. Las células endoteliales son el principal blanco de la estrategia anti-angiogénica porque, en teoría, su estabilidad genómica no les permitiría adquirir resistencia a las intervenciones anti-angiogénicas [33].

1.1.2. Matriz extracelular

Todos los tejidos y órganos contienen una mezcla de células y componentes no celulares, que forman redes bien organizadas llamadas matrices extracelulares (MEC). Las MEC proporcionan no sólo estructuras físicas en la que se incrustan las células, sino que también regulan muchos procesos celulares, incluidos el crecimiento, la migración, la diferenciación, la supervivencia, la homeostasis y la morfogénesis [15, 59]. Su presencia en los diferentes órganos es muy variable; así, en la piel, cartílago, tendón y hueso es un componente muy abundante, mientras que en el cerebro y médula espinal es más escaso. La matriz extracelular está conformada por una gran variedad de moléculas, las cuales interactúan entre sí, generando una estructura tridimensional a la cual las células se adhieren ya sea por receptores específicos o ligandos. Las macromoléculas que constituyen la matriz incluyen, entre otras, a la familia de las colágenas, que son las responsables de la resistencia mecánica de los tejidos conjuntivos, la elastina que le confiere cualidades de flexibilidad y elasticidad, proteínas de adhesión como fibronectinas y lamininas y los proteoglicanos que son esenciales

para la adhesividad [24]. En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz, lo cual ocurre de una manera finamente programada y equilibrada. Por el contrario, una remodelación desequilibrada de la matriz extracelulares se ha asociado con diferentes procesos patológicos [58]. Como propósito del trabajo, a continuación sólo se hablará de de la gluproteína fibronectina, para más información acerca de los demás componentes de la matriz extracelular, véase [4, 24, 59].

1.1.3. Fibronectina

Las fibronectinas constituyen una familia de glucoproteínas multifuncionales, que se pueden encontrar tanto en forma insoluble, formando parte de la MEC, como en forma soluble circulando en el plasma [15, 24]. La fibronectina consta de dos subunidades, cada uno con tamaño de 230 y 250 kDa, respectivamente; conectadas con enlaces disulfuro en sus extremos (ver figura 1.2).

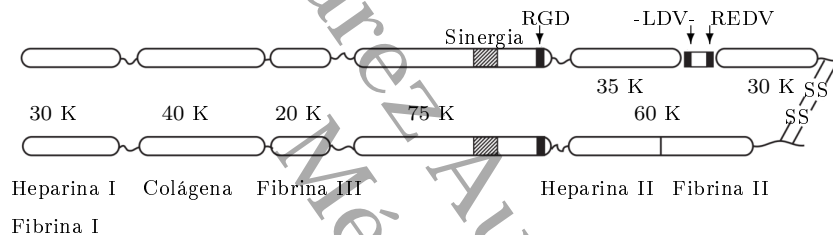


Figura 1.2: Estructura de un dímero de fibronectina [24].

En función de su solubilidad, la fibronectina se puede clasificar en fibronectina de plasma soluble y moléculas de fibronectina celular, siendo esta última una población mucho más heterogénea debido al tipo de células específicas y al empalme específico de la especie. La forma funcional de la fibronectina in vivo está en su estado fibrilar. Por lo tanto, las moléculas de fibronectina deben ensamblarse en fibras supermoleculares que varían en diámetro de 10 nm a micrómetros de tamaño, con longitudes de decenas de micrómetros. Estas fibras forman una red interconectada que atraviesa largas longitudes, por ejemplo, abarca tejidos en desarrollo e incluso todo el embrión en desarrollo. Las células pueden ensamblar fibronectina soluble derivado de fibronectina en plasma en fibras. Alternativamente, las células pueden producir su propia fibronectina que es secretado y formado en fibras [15, 59]. La fibronectina desempeña un papel fisiológico importante no sólo en la formación de la matriz extracelular, sino además en la adhesión y migración celular, en la coagulación de la sangre y en la cicatrización de las heridas, entre otras [15, 28].

1.1.4. Sustancias TAF

Casi todos los tumores humanos y los tumores trasplantados en animales pasan por una etapa temprana de evolución (avascular) en la que la colonia de tumores de una pinta crece en tres dimensiones. Un tumor en la etapa de crecimiento prevascular

carece de su propia red de vasos sanguíneos para suministrar nutrientes y eliminar desechos. Por lo tanto, la transferencia de nutrientes y desechos debe realizarse por difusión simple a través de su huésped. Se ha encontrado que los modelos de crecimiento prevascular son válidos hasta la fase latente de los nódulos avasculares que tienen 1 a 2 mm de diámetro y pueden durar varios meses. Cuando el crecimiento del tumor está cerca de su estado latente, las células cancerosas liberan una sustancia química difusible llamada factor de angiogénesis tumoral (TAF). La concentración de TAF aumenta a medida que crece la colonia latente de células malignas. Esto significa que a medida que aumenta el tamaño del tumor, se produce más TAF y, por lo tanto, existe una mayor probabilidad de que la concentración de TAF alcance el valor crítico necesario para su liberación en el tejido circundante. Una vez que se ha alcanzado este valor crítico, el TAF se libera en el medio ambiente y comienza la estimulación de los capilares cercanos. Una secuencia de eventos tiene lugar a partir de que el TAF se libera del tumor sólido en el instante en que se produce la vascularización. Las células endoteliales de los capilares vecinos liberan enzimas a través de las cuales deben moverse. Se alargan y se alinean entre sí para formar brotes sólidos, y luego emigran hacia el tumor sólido. La anastomosis se produce entre los brotes para formar bucles que se conectan con la circulación sanguínea. Los brotes recién formados crecen a partir de los bucles, lo que permite que el proceso angiogénico continúe hasta que las células endoteliales penetren en el tumor y, por lo tanto, el tumor se vascularice. El tumor ahora ya no tiene que depender únicamente de los procesos de difusión. Para el transporte de oxígeno, nutrientes y residuos, se produce un rápido crecimiento porque los nutrientes frescos fluyen y los desechos se eliminan rápidamente, y el tumor ya no se limita a un estado latente. El tumor vascularizado destruye el tejido vecino y puede diseminar células que son capaces de establecer tumores secundarios en otras partes del cuerpo (metástasis). El crecimiento anormal de los vasos sanguíneos también puede desempeñar un papel en el desarrollo de muchas enfermedades distintas de los cánceres sólidos, por ejemplo, la degeneración articular que se produce en la artritis reumatoide y el daño ocular que sufren con frecuencia los pacientes con diabetes y los bebés prematuros, que están expuestos a niveles elevados de concentraciones de oxígeno debido a sus pulmones inmaduros.

Estudios experimentales recientes han descubierto que los tumores en crecimiento no solo producen sustancias, como el TAF, que estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos, sino que también producen cantidades más pequeñas de inhibidores (TIF), como la angiostatina, que pueden regular la formación de nuevos vasos sanguíneos (más detalles en la sección (1.1.5)). Al igual que los estimuladores, los inhibidores se liberan en el torrente sanguíneo, pero mientras que los estimuladores mueren rápidamente, los inhibidores se acumulan en altas concentraciones (párrafos tomados de [14]).

1.1.5. Inhibidores de angiogénesis

La posible existencia de inhibidores de la angiogénesis fue sugerida por primera vez al inicio de la década de los años setenta, pero no fue hasta diez años más tarde cuando se identificó la primera célula antiangiogénica. La protamina y el factor 4 de las plaquetas fueron los primeros inhibidores de la angiogénesis en ser estudiados a principios de los años ochenta, seguidos por los esteroides angiostáticos, y posteriormente el descubrimiento en 1985 de que la fumagilina y sus análogos sintéticos eran inhibidores de la angiogénesis, y consecuentemente que el interferón α -2a era un inhibidor de la angiogénesis.

En la época actual, se han descrito más de 40 inhibidores de la angiogénesis. Al menos 28 compañías farmacéuticas y de bio-tecnología están desarrollando inhibidores de la angiogénesis (no todos ellos para tratamiento del cáncer). Aunque algunos de estos inhibidores han alcanzado ensayos clínicos fase II, la mayoría permanecen aún en estudios preclínicos. Mientras que estudios de la córnea de ratón permite comparar la potencia antiangiogénica relativa de diferentes inhibidores, no siempre es posible predecir la eficacia de un determinado inhibidor de la angiogénesis frente al crecimiento tumoral sin conocer la intensidad de la actividad angiogénica de dicho tumor.

La terapia antiangiogénica comenzó en humanos en 1988 con el uso por vez primera de interferón α -2a para el tratamiento de hemangiomas con riesgo vital en niños. Existen al menos 10 inhibidores de la angiogénesis en ensayos clínicos en los Estados Unidos, Reino Unido y otros países europeos; que con modelos de tumores de animales, en los que un tumor es implantado permitiéndose que crezca hasta un tamaño determinado (por ejemplo, 1 o 2% del peso corporal), son utilizados para comparar la actividad antitumoral de diferentes inhibidores de la angiogénesis. La tabla 1.1 compara cinco inhibidores de la angiogénesis en fase de ensayos clínicos actualmente y dos inhibidores (angiostatina y endostatina) que se encuentran en fase preclínica contra el carcinoma de pulmón de Lewis (párrafos tomados de [14]).

Años	Inhibidor	Tratamiento/control	% de inhibición
1980	Interferón- α/β	>0.75	25
1982	Factor 4 plaquetario	0.50	50
1990	TNP-470	0.35	65
1995	Interleuquina-12	0.15	85
1994	Angiostatina (humanos)	0.23	87
1996	Angiostatina (ratones)	0.01	99
Sin publicar	Endostatina (ratones)	0.001	> 99

Tabla 1.1: Terapia antiangiogénica (carcinoma de pulmón de Lewis) [14].

1.1.6. Principios de terapia antiangiogénica para el desarrollo de ensayos clínicos

Cuando la experiencia con terapia antiangiogénica en modelos animales de tumores se considera conjuntamente con los datos de ensayos clínicos sobre el empleo de inhibidores de la angiogénesis en pacientes de cáncer avanzado, surgen unas ciertas guías generales que pueden ser de ayuda en el diseño de ensayos clínicos. En primer lugar, el motivo de la terapia antiangiogénica es devolver un foco de células endoteliales en proliferación y migración a su estado quiescente normal. De ésta manera, cuanto más selectivos sean los inhibidores de la angiogénesis sobre las células endoteliales, menor sería la probabilidad de aparición de mielosupresión, síntomas gastrointestinales o pérdida de pelo. Esto no quiere decir que algunos fármacos no tengan otras acciones ni produzcan efectos secundarios. Por ejemplo, TNP-470, presenta toxicidad neurológica limitante de dosis. Sin embargo, la angiostatina es un inhibidor específico de la proliferación de las células endoteliales y no presenta ningún efecto en otros tipos celulares [44]. Esta estrecha especificidad puede contribuir a la ausencia completa de toxicidad observada en animales hasta la fecha. En segundo lugar, una terapia antiangiogénica óptima parece requerir un tratamiento de mes a un año, o incluso más tiempo, de forma ininterrumpida. La regresión o involución de la proliferación de un lecho capilar es un proceso más lento que la destrucción de las células tumorales. Por ello, en el diseño de ensayos clínicos la terapia antiangiogénica requiere periodos ininterrumpidos de tiempo mayores que los que precisan agentes citostáticos convencionales. Por lo tanto, el objetivo para la evaluación de la eficacia desde el inicio del estudio debe ser necesariamente la estabilización de la enfermedad y se debe tener en cuenta el hecho de que, durante el tratamiento antiangiogénico, el crecimiento tumoral se puede enlentecer antes de lograr un efecto citostático. De no ser así, un inhibidor de la angiogénesis podría ser prematuramente retirado de un ensayo clínico y el efecto acumulativo o a largo plazo se perdería. Las respuestas parciales y completas, como las observadas con el tratamiento citostático, pueden no darse con los inhibidores de la angiogénesis disponibles actualmente (por ejemplo, TNP-470 o interferón- α), especialmente cuando son probados en monoterapia. De ocurrir estas respuestas, podrían ser necesarios muchos meses de tratamiento. En contraste, la angiostatina puede inducir la regresión de grandes tumores en animales, lo que permite especular con que la angiostatina u otros inhibidores de similar potencia podrían ser capaces de inducir respuestas parciales o completas en tumores humanos. En tercer lugar, no se ha visto hasta la fecha en los estudios animales a largo plazo en ensayos clínicos que la resistencia a los inhibidores angiogénicos pueda representar un problema serio. Recién nacidos con grandes hemangiomas hepáticos o mediastínicos, tratados diariamente con interferón α -2a durante más de un año, no desarrollaron resistencia al fármaco. A consecuencia de esto, la terapia antiangiogénica ha sido propuesta como una forma de eludir la resistencia adquirida a los agentes anticancerosos. La combinación de un tratamiento antiangiogénico y citotóxico puede ser más eficaz que cada uno de ellos por separado. En modelos animales de tumores, algunas combinaciones pueden ser

curativas, mientras que cada agente separado solo produce inhibición. Un inhibidor de la angiogénesis como el AGM-1470 (TNP-470) puede disminuir significativamente la síntesis de ADN en las células endoteliales del lecho tumoral, mientras que agentes citostáticos como la adriamicina o ciplastino no son capaces. Estos resultados sugieren que un tratamiento dirigido tanto contra el comportamiento de células tumorales como frente al comportamiento de células endoteliales del tumor, es más eficaz que la terapia dirigida solo hacia las células tumorales. La radioterapia también se potencia con el tratamiento antiangiogénico en modelos animales de tumores, en parte por disminuir la hipoxia del tumor. Finalmente, ciertos conceptos erróneos habituales como los siguientes, pueden impedir el correcto diseño de un ensayo clínico:

- Se asume con frecuencia que solo los tumores “altamente vascularizados” pueden tratarse mediante un inhibidor de la angiogénesis. Este error se basa en la apariencia macroscópica de los tumores tras su extirpación. Algunos tumores grandes (de 2 o 3 cm) presentan un aspecto blanquecino y otros rojizo. Se asume que los tumores blanquecinos son avasculares, pero de hecho es su alta presión intersticial la que origina compresión de los vasos. Al microscopio, prácticamente todos los tumores presentan una red de neovascularización capilar similar, con solo pequeñas diferencias en la distancia intercapilar y el número de “shunts” arteriovenosos.
- Otra asunción habitual es que los tumores grandes y “establecidos” no se pueden tratar mediante terapia antiangiogénica. De hecho, los nuevos vasos capilares que se forman dentro del tumor tienen un alto índice de recambio y cualquier interferencia con el estímulo angiogénico que mantiene esa elevada replicación del endotelio conducirá a una disminución gradual de la microcirculación. Los vasos nutricios pueden estar “establecidos” pero la red microvascular no.
- Frecuentemente se pretende que solo los tumores malignos y no los benignos se pueden tratar mediante terapia antiangiogénica. Sin embargo, la presencia de angiogénesis no distingue entre tumores benignos y malignos. Los adenomas adrenales son benignos, aunque altamente vascularizados, pareciendo incapaces de beneficiarse de la neovascularización que inducen. Se puede especular que ciertos tumores “benignos” de crecimiento lento como el tumor óseo de células gigantes, fibromas e incluso la hipertrofia prostática benigna podrían ser candidatos para terapia antiangiogénica (párrafos tomados de [14]).

1 Como se mencionó al principio, la hipótesis de que el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis fue introducida por primera vez en 1971 [15, 18], durante la pasada década, este principio ha sido formalmente validado en el laboratorio. En la literatura existe una serie de modelos matemáticos que describen las primeras etapas del crecimiento del tumor. Estos modelos son algo limitados. Sin embargo, son muy útiles porque, en comparación con los datos experimentales, pueden proporcionarnos conocimientos que se pueden utilizar para comprender mejor la fase más peligrosa

del crecimiento del tumor, es decir, la fase vascular. Todavía hay partes del proceso de angiogénesis que no se comprenden completamente a pesar de los muchos estudios teóricos y experimentales que se han realizado. Los modelos matemáticos que describen la etapa vascular del crecimiento tumoral también existen en la literatura pero es necesario realizar una investigación adicional del factor de angiogénesis del tumor, los factores inhibidores del tumor y las causas de la angiogénesis.

1.2. Formulación matemática de la angiogénesis inducida por tumor

En un conjunto de partículas, por ejemplo, células, bacterias, productos químicos, animales, etc., cada partícula generalmente se mueve de forma aleatoria. Las partículas se extienden como resultado del movimiento de esta partícula individual irregular. Cuando este movimiento irregular microscópico produce un movimiento regular macroscópico del grupo, podemos considerarlo como un proceso de difusión. Sin embargo, obtener el comportamiento macroscópico a partir del conocimiento del comportamiento microscópico individual es demasiado difícil, por lo que derivamos una ecuación de modelo continuo para el comportamiento global en términos de densidad o concentración de partículas. Para simplificar, consideramos inicialmente solo el movimiento unidimensional y el proceso de caminata aleatoria más simple. La generalización a las dimensiones superiores es entonces intuitivamente clara a partir de la ecuación unidimensional. Ahora, consideremos el enfoque clásico de la difusión, a saber, la difusión de Fick. Esto dice que el flujo, \mathbf{J} , del material, que puede ser células, cantidad de producto químico, número de animales, etc., es proporcional al gradiente de la concentración del material. Es decir, en una dimensión $\mathbf{J} \propto -\frac{\partial u}{\partial x}$ implica $\mathbf{J} = -D_u \frac{\partial u}{\partial x}$, donde $u(x, t)$ es la concentración de la especie y D_u es su difusividad. El signo menos simplemente indica que la difusión transporta la materia de una concentración alta a una baja (párrafo tomado de [35]).

1.2.1. Ecuación de reacción-difusión

La base para el desarrollo de las ecuaciones que se verán en el sistema, es la ecuación de reacción-difusión, por lo que se considera adecuado hacer un paréntesis para su deducción [35, 44].

Sea $u(\mathbf{x}, t)$ la densidad volumétrica de un material dado en el punto \mathbf{x} al tiempo t , y sea S una superficie arbitraria que encierra a un volumen V , entonces el cambio de la cantidad de materia que hay dentro de V es igual al flujo \mathbf{J}_u del material u a través de S en la componente en dirección de la normal exterior \mathbf{n} más el material generado (destruido) en V por unidad de tiempo, es decir, una fuente g de material que puede ser función de u , \mathbf{x} y t (véase [44]):

$$\frac{d}{dt} \int_V u(\mathbf{x}, t) dv = - \int_S \mathbf{J}_u \cdot \mathbf{n} ds + \int_V g(u, \mathbf{x}, t) dv. \quad (1.1)$$

Por el teorema de divergencia [32],

$$\int_S \mathbf{J}_u \cdot \mathbf{n} \, ds = \int_V \operatorname{div} \mathbf{J}_u \, dv = \int_V \nabla \cdot \mathbf{J}_u \, dv.$$

Además, observe que asumiendo que $u(\mathbf{x}, t)$ es continua en V tal que $\frac{\partial u}{\partial t}$ existe y es continua en todo V :

$$\frac{d}{dt} \int_V u(\mathbf{x}, t) \, dv = \int_V \frac{\partial u}{\partial t} \, dv,$$

tras haber aplicado la Regla de Leibniz [10, 44], la ecuación (1.1) se escribe como

$$\int_V \left[\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_u - g(u, \mathbf{x}, t) \right] \, dv = 0.$$

Como esta relación es válida para todo volumen compacto V , el integrando tiene que ser igual a cero, es decir,

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_u - g(u, \mathbf{x}, t) = 0. \quad (1.2)$$

A esta última ecuación se le conoce como la *ecuación de conservación* para $u(\mathbf{x}, t)$, donde \mathbf{J}_u es el flujo del material y g representa la fuente de material que puede ser una función de u , \mathbf{x} y t . Esta ecuación es válida para un transporte de flujo general \mathbf{J}_u , ya sea por difusión o por algún otro proceso [44, 60].

1.2.2. EDP de la angiogénesis inducida por tumor

Partimos del modelo matemático de Anderson y Chaplain (1998) [2, 15]. Este modelo describe cómo las células endoteliales que emergen de un vaso padre, responden y migran a través de

- a) motilidad aleatoria (o difusión de la Ley de Fick),
- b) quimiotaxis a través de gradientes del factor angiogénico tumoral (TAF) liberado por el tumor, y
- c) haptotaxis a través de gradientes de fibronectina en la matriz extracelular.

En este modelo, la densidad de la células endoteliales (en o cerca de una punta de brote capilar) por unidad de área se denota por n , que está influenciada por la motilidad aleatoria, la quimiotaxis y la haptotaxis. La concentración de TAF y la concentración de fibronectina están representadas por c y f , en consecuencia. La quimiotaxis está en respuesta a los gradientes de TAF y la haptotaxis es en respuesta a los gradientes de fibronectina [15]. Para deducir la ecuación diferencial parcial no lineal (EDP) que gobierna el movimiento de células endoteliales, se considera el flujo celular total y se

usa la ecuación (1.2) de conservación para la densidad celular. Las tres contribuciones al flujo de células endoteliales \mathbf{J}_n , están dadas por

$$\mathbf{J}_n = \mathbf{J}_{aleatorio} + \mathbf{J}_{quimiotaxis} + \mathbf{J}_{haptotaxis}. \quad (1.3)$$

donde $\mathbf{J}_{aleatorio}$ representa el flujo de las células endoteliales (CE) generado por la motilidad aleatoria, $\mathbf{J}_{quimiotaxis}$ indica el flujo de las CE por quimiotaxis y $\mathbf{J}_{haptotaxis}$ se refiere al flujo de las CE por haptotaxis, respectivamente.

Para describir la motilidad aleatoria de las células endoteliales, se supone que el flujo de las CE es proporcional al gradiente de concentración de las CE, n [40]. Así, el primer término de la ecuación (1.3) es $\mathbf{J}_{aleatorio} = -D_n \nabla n$ donde D_n es el coeficiente de motilidad aleatoria celular (constante positiva), y el signo menos representa que la dirección de difusión es opuesta a la concentración de las CE.

Considerando el segundo término de la ecuación (1.3), $\mathbf{J}_{quimiotaxis}$, el flujo quimiotáctico se supone proporcional a la concentración de CE n y al gradiente de concentración de TAF ∇c [35]; esta expresión es muy acertada para modelar el movimiento celular en presencia de alguna sustancia química, por lo cual ha sido ampliamente usada para describir este fenómeno químico-biológico [44]. El flujo quimiotáctico se puede describir como $\mathbf{J}_{quimiotaxis} = \chi(c)n\nabla c$, este término describe la presencia de gradiente de concentración de algún atractor c originando un aumento en el movimiento de las células hacia él [26, 44]. El flujo de las células incrementará con el número de éstas presentes n , y $\chi(c)$ es la función quimiotáctil del atractor, la cuál puede tomar varias formas [36, 44]. En modelos anteriores de angiogénesis inducida por tumor, a menudo se supone que $\chi(c)$ es constante, lo que significa que las células endoteliales siempre responden a un estímulo quimiosensorial (por ejemplo, TAF) de la misma manera, independientemente de la concentración del estímulo. Elegimos la ley de receptor cinética de la forma

$$\chi(c) = \chi_0 \frac{k_1}{k_1 + c}, \quad (1.4)$$

reflejando el supuesto más realista de que la sensibilidad quimiotáctica disminuye con mayor concentración de TAF, donde χ_0 y k_1 , son constantes positivas. χ_0 es el coeficiente quimiotáctico y k_1 la intensidad de la desensibilización de las células endoteliales al TAF [44].

El símbolo $\frac{\partial n}{\partial t}$ representa la tasa de cambio de las células endoteliales. La migración de las puntas, n , también puede estar influenciada por el factor haptotáctico. Para el tercer término de la ecuación (1.3), el flujo haptotáctico se supone proporcional a la concentración de CE n y al gradiente de concentración de fibronectina ∇f , por lo que la influencia de la fibronectina en las CE se modela mediante el flujo haptotáctico, $\mathbf{J}_{haptotaxis} = \rho_0 n \nabla f$, donde ρ_0 es el coeficiente haptotáctico (constante positiva). Así, por (1.3), se tiene

$$\mathbf{J}_n = -D_n \nabla n + \chi(c)n \nabla c + \rho_0 n \nabla f.$$

De (1.2) y, puesto que estamos centrando la atención en las células endoteliales en las puntas de los brotes (donde no hay proliferación) y dado que las células endote-

liales tienen una vida media larga, en el orden de meses [39, 44], omitimos cualquier nacimiento y términos de muerte asociados con las células endoteliales. Entonces

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}_n = 0.$$

Por consiguiente,

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= -\nabla \cdot \mathbf{J}_n \\ &= -\nabla \cdot (-D_n \nabla n + \chi(c)n \nabla c + \rho_0 n \nabla f) \\ &= D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(c)n \nabla c) - \nabla \cdot (\rho_0 n \nabla f). \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(c)n \nabla c) - \nabla \cdot (\rho_0 n \nabla f). \quad (1.5)$$

De ahí la ecuación diferencial parcial que rige el movimiento de las células endoteliales (en la ausencia de proliferación celular) es,

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(c)n \nabla c) - \nabla \cdot (\rho_0 n \nabla f), \quad (1.6)$$

donde n denota la densidad de CE (en o cerca de una punta de brote capilar) por unidad de área, c denota la concentración de TAF y f denota la concentración de fibronectina [15].

Para derivar la ecuación del TAF, se debe considerar el procedimiento de angiogénesis inducida por tumor. Este procedimiento se inicia a partir de la secreción de TAF por las células tumorales. Luego, el TAF se difunde hacia el tejido corneal circundante y la matriz extracelular y establece un gradiente de concentración entre el tumor y cualquier vasculatura preexistente [15]. A medida que las CE migran a través de la matriz extracelular en respuesta a este gradiente de estado estacionario, hay una cierta captación y unión de TAF por parte de las células. Durante esta etapa inicial, donde el TAF se difunde en el tejido circundante (con un poco de descomposición natural), asumimos que la concentración de TAF c satisface una ecuación de la forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c - \theta c, \quad (1.7)$$

donde D_c es el coeficiente de difusión TAF (constante positivo) y θ es la tasa de decaimiento. Supondremos que el estado estable de esta ecuación establece el gradiente de TAF entre el tumor y los vasos cercanos que nos proporciona las condiciones iniciales para el perfil de concentración de TAF. A medida que las células endoteliales migran a través de la matriz extracelular en respuesta a este gradiente de estado estacionario, hay una cierta captación y unión de TAF por parte de las células [44]. Modelamos

este proceso a través de una función de retroalimentación simple, que resulta en la siguiente ecuación para la concentración de TAF:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\lambda nc, \quad (1.8)$$

donde λ es una constante positiva y representa la tasa de consumo de TAF.

Se sabe que la fibronectina está presente en la mayoría de los tejidos de los mamíferos y ha sido identificado como un componente del tejido de la córnea. Además de esta fibronectina preexistente, se sabe que las propias células endoteliales producen y secretan fibronectina, que luego se une a la matriz extracelular y no se difunde. Por lo tanto, la ecuación para la fibronectina no contiene ningún término de difusión. También hay cierta captación y unión de la fibronectina a las células endoteliales a medida que migran hacia el tumor. La tasa de producción de fibronectina por CE es proporcional a la densidad de CE n y el coeficiente ω es una constante positiva. La degradación de la fibronectina f es proporcional a la densidad de la enzima degradadora de la matriz (MDE) y a la densidad de la fibronectina f , el coeficiente es una constante positiva μ . El MDE es producido por cada CE individual n a una tasa α . Estos procesos de producción y captación se modelan mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \omega n - \mu n f. \quad (1.9)$$

Por lo tanto, el sistema completo de ecuaciones que describe las interacciones de las células endoteliales (1.6), TAF (1.8) y fibronectina (1.9); como se detalla en los párrafos anteriores es

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot \left(\frac{\chi_0 k_1}{k_1 + c} n \nabla c \right) - \nabla \cdot (\rho_0 n \nabla f) \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= \omega n - \mu n f \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= -\lambda n c \end{aligned} \right\} \quad (1.10)$$

Se considera que el sistema (1.10) se mantiene en un dominio espacial cuadrado de lado L , con el vaso principal (por ejemplo, el vaso del limbo) ubicado a lo largo de un borde y el tumor ubicado en el borde opuesto. Detallaremos más esto en el Capítulo 3, donde retomaremos el sistema (1.10), formularemos las condiciones iniciales y de contorno que se requieren para resolverlo, y formularemos el problema variacional correspondiente para probar la existencia y unicidad de su solución.

Capítulo 2

Introducción al método variacional

La exposición que se presenta en este capítulo sobre el método variacional está basado en el artículo de Periago (2003) [41] y de sus notas de un curso de maestría [42]. Se inicia por motivar la necesidad de un nuevo concepto de solución de una ecuación diferencial que conducirá de un modo natural al concepto de distribución y de los espacios de Sobolev. El método variacional lo aplicaremos en el Capítulo 3 al modelo (1.10) planteado en el Capítulo 1, que es el objeto principal de estudio de esta tesis.

2.1. El concepto de solución de una ecuación diferencial

Consideremos el problema de estudiar la flexión de una cuerda elástica de longitud L , sujeta en los extremos, y sobre la que actúa una determinada fuerza que representamos por medio de la función f (ver figura 2.1) [41, 42].

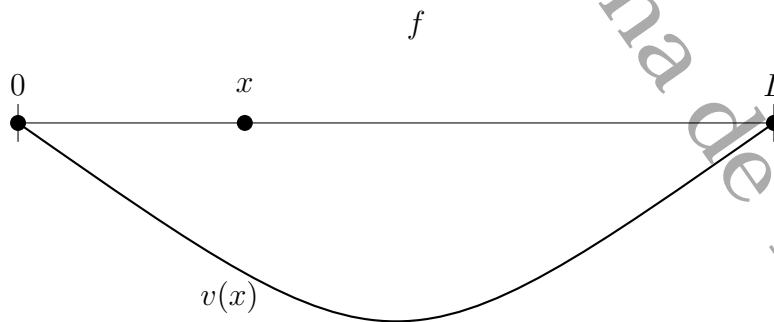


Figura 2.1: Cuerda elástica sujeta en los extremos [42].

La ley de Hooke de la elasticidad lineal y el principio de conservación de la cantidad de movimiento nos conducen a la ecuación diferencial $-(ku')' = f$ en $(0, L)$, donde $k = k(x) \geq k_0 > 0$ depende de las propiedades físicas de la cuerda. Si además,

este experimento ocurre en un medio elástico, entonces dicho medio ejerce una fuerza (contraria a f) y que viene dada por $-\lambda u$, donde $\lambda = \lambda(x) \geq \lambda_0 > 0$ [41, 42]. De esta forma obtenemos la ecuación [41, 42]:

$$-(ku')' + \lambda u = f \text{ en } (0, L) \tag{2.1}$$

y por tanto, el modelo matemático para este problema es

$$\left. \begin{aligned} -(ku')' + \lambda u &= f \text{ en } (0, L) \\ u(0) &= 0 \\ u(L) &= 0 \end{aligned} \right\} \tag{2.2}$$

Supongamos ahora que la fuerza que actúa sobre la cuerda está localizada en un único punto $x = \frac{L}{2}$. Despreciando la fuerza que ejerce el medio elástico, entonces la cuerda adopta la forma dada en la figura 2.2 [41, 42].

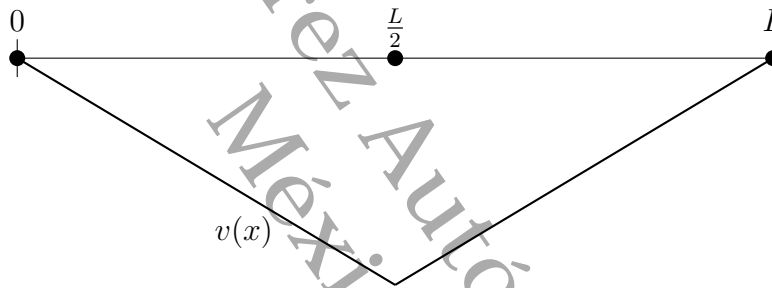


Figura 2.2: Cuerda elástica sujeta en los extremos y sobre la cual actúa la fuerza f en un único punto $x = \frac{L}{2}$ [42].

Pero una función como la dada en la figura 2.2 no es diferenciable en $x = \frac{L}{2}$. Por tanto, una función $u(x)$ no puede ser solución de la ecuación $-(ku')' = f$ en $(0, L)$, al menos en sentido clásico, es decir, en el sentido de ser u dos veces derivable en cada punto del intervalo abierto $(0, L)$ y verificando la ecuación diferencial en dicho intervalo. Este sencillo ejemplo muestra que es necesario entender mejor el concepto de solución de una ecuación diferencial [41, 42].

Consideremos de nuevo el problema de la cuerda. Si la fuerza f produce un desplazamiento $v(x)$ en el punto x , entonces el trabajo producido por $f(x)$ es $f(x)v(x)$, con lo cual el trabajo ejercido por f a lo largo de toda la cuerda está dado por [42]:

$$\int_0^L f(x)v(x) dx.$$

Multiplicando (2.1) por $v(x)$:

$$-(ku'(x))'v(x) + \lambda u(x)v(x) = f(x)v(x)$$

e integrando en $[0, L]$, tenemos

$$\int_0^L (k u'(x))' v(x) dx + \int_0^L \lambda u(x) v(x) dx = \int_0^L f(x) v(x) dx. \quad (2.3)$$

Integrando por partes la primera expresión del término de la izquierda se tiene

$$\begin{aligned} - \int_0^L (k(x) u'(x))' v(x) dx &= -k v'(x) v(x) \Big|_0^L + \int_0^L k u'(x) v'(x) dx \\ &= \int_0^L k(x) u'(x) v'(x) dx \end{aligned}$$

puesto que $v(0) = v(L) = 0$. Sustituyendo en (2.3) resulta la ecuación integral

$$\int_0^L k(x) u'(x) v'(x) dx + \int_0^L \lambda(x) u(x) v(x) dx = \int_0^L f(x) v(x) dx. \quad (2.4)$$

Por tanto, podemos pensar en una solución de (2.2) como una función $u : [0, L] \rightarrow \mathbb{R}$, con $u(0) = u(L) = 0$, la cual satisface (2.4) para todos los posibles desplazamientos v tales que $v(0) = v(L) = 0$ [41, 42].

Una de las principales ventajas de este procedimiento es que de esta forma reducimos el número de requerimientos que ha de satisfacer $u(x)$. Sin embargo, aún quedan dos puntos importantes que no son tan evidentes [41, 42]:

- u debe ser al menos una vez derivable, pero este no es el caso cuando f es una carga concentrada en un punto [44].
- Si la carga está localizada en $x = L/2$ (es decir, $f(x) = 0$ para todo $0 \leq x \leq L$, $x \neq L/2$), entonces $\int_0^L f(x) v(x) dx = 0$ con lo cual $u = 0$ satisface (2.4), en contradicción con la experiencia física (ver figura 2.2) [44].

Estos dos hechos muestran que es preciso entender mejor la forma de tratar matemáticamente con el concepto de carga localizada en un punto. En una primera aproximación, supongamos que la carga está distribuida en una pequeña proporción alrededor del punto $x = L/2$, esto es [41, 42],

$$f_\varepsilon(x) = \begin{cases} \frac{1}{2\varepsilon} \frac{L}{2} & -\varepsilon \leq x \leq \frac{L}{2} + \varepsilon \\ 0 & \text{en caso contrario.} \end{cases}$$

El trabajo producido por esta carga produciendo un desplazamiento v viene dado por

$$\begin{aligned} \int_0^L f_\varepsilon(x) v(x) dx &= \int_{\frac{L}{2}-\varepsilon}^{\frac{L}{2}+\varepsilon} \frac{v(x)}{2\varepsilon} dx = \frac{1}{2\varepsilon} \int_{\frac{L}{2}-\varepsilon}^{\frac{L}{2}+\varepsilon} v(x) dx \\ &= \frac{1}{2\varepsilon} \left[\left(\frac{L}{2} + \varepsilon \right) - \left(\frac{L}{2} - \varepsilon \right) \right] v(\xi_\varepsilon) = v(\xi_\varepsilon), \end{aligned}$$

donde $\xi_\varepsilon \in [\frac{L}{2} - \varepsilon, \frac{L}{2} + \varepsilon]$ cuya existencia es garantizada por el teorema de valor medio para integrales. Tomando ahora límite cuando $\varepsilon \rightarrow 0$ y suponiendo que v es continua, concluimos que el trabajo producido por una carga concentrada en el punto $\frac{L}{2}$ y produciendo un desplazamiento $v = v(x)$ vale $v(\frac{L}{2})$. Por lo tanto, una forma de tratar matemáticamente con el concepto de carga localizada en el punto x_0 es por medio de una aplicación, llamémosla δ_{x_0} , la cual actúa sobre una cierta clase de funciones V y produce números siguiendo la regla

$$\begin{aligned} \delta_{x_0} : V &\rightarrow \mathbb{R} \\ v &\mapsto \langle \delta_{x_0}, v \rangle = v(x_0). \end{aligned}$$

Este fue el origen de la teoría de distribuciones descubierta por el matemático francés Laurent Schwartz en 1946 [41, 42].

2.2. Introducción a la teoría de distribuciones

En esta sección introduciremos las nociones mínimas sobre la teoría de distribuciones, siguiendo las referencias [41, 42], que son necesarias para definir los espacios de Sobolev, los cuales juegan un papel esencial en el método variacional.

2.2.1. Definición de distribución

El conjunto Ω designará siempre un conjunto abierto y no vacío de \mathbb{R}^n , $n \geq 1$, $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ denotará un punto genérico de Ω y $\|\mathbf{x}\| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2}$ a la norma euclidiana de \mathbf{x} . Llamaremos multi-índice a todo elemento $\alpha \in \mathbb{N}^n$, esto es, $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n)$ donde $\alpha_i \in \mathbb{N}$ para todo $1 \leq i \leq n$. Si $\varphi \in C^k(\Omega)$ y $\alpha \in \mathbb{N}^n$ tal que $|\alpha| = \alpha_1 + \alpha_2 + \dots + \alpha_n \leq k$, denotaremos por

$$\partial^\alpha \varphi = \frac{\partial^{|\alpha|} \varphi}{\partial x_1^{\alpha_1} \dots \partial x_n^{\alpha_n}}$$

a la derivada parcial de orden α de φ sobre Ω .

Convenimos que cuando $\alpha = (0, 0, \dots, 0)$, entonces $\partial^\alpha \varphi = \varphi$, o que cuando alguna componente $\alpha_i = 0$, entonces

$$\partial^\alpha \varphi = \frac{\partial^{|\alpha|} \varphi}{\partial x_1^{\alpha_1} \dots \partial x_{i-1}^{\alpha_{i-1}} \partial x_i^0 \partial x_{i+1}^{\alpha_{i+1}} \dots \partial x_n^{\alpha_n}} = \frac{\partial^{|\alpha|} \varphi}{\partial x_1^{\alpha_1} \dots \partial x_{i-1}^{\alpha_{i-1}} \partial x_{i+1}^{\alpha_{i+1}} \dots \partial x_n^{\alpha_n}}$$

Ejemplo 2.2.1. Sea $\Omega = \mathbb{R}^2 - \{(0, 0)\}$ y $\varphi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ como $\varphi(x, y) = \ln(x^2 + y^2)$. Como $\varphi \in C^2(\Omega)$ para $\alpha = (0, 0), (0, 1), (1, 0), (1, 1), (0, 2), (2, 0)$ tenemos que $|\alpha| \leq 2$,

así

$$\partial^{(0,0)} \varphi(x, y) = \frac{\partial^0 \varphi(x, y)}{\partial x^0 \partial y^0} = \varphi(x, y) = \ln(x^2 + y^2),$$

$$\partial^{(0,1)} \varphi(x, y) = \frac{\partial^1 \varphi(x, y)}{\partial x^0 \partial y^1} = \frac{\partial \varphi(x, y)}{\partial y} = \frac{2y}{x^2 + y^2},$$

$$\partial^{(1,0)} \varphi(x, y) = \frac{\partial^1 \varphi(x, y)}{\partial x^1 \partial y^0} = \frac{\partial \varphi(x, y)}{\partial x} = \frac{2x}{x^2 + y^2},$$

$$\partial^{(1,1)} \varphi(x, y) = \frac{\partial^2 \varphi(x, y)}{\partial x^1 \partial y^1} = \frac{\partial^2 \varphi(x, y)}{\partial x \partial y} = -\frac{4xy}{(x^2 + y^2)^2},$$

$$\partial^{(0,2)} \varphi(x, y) = \frac{\partial^2 \varphi(x, y)}{\partial x^0 \partial y^2} = \frac{\partial^2 \varphi(x, y)}{\partial y^2} = \frac{\partial}{\partial y} \frac{2y}{x^2 + y^2} = \frac{2(x^2 - y^2)}{(x^2 + y^2)^2},$$

$$\partial^{(2,0)} \varphi(x, y) = \frac{\partial^2 \varphi(x, y)}{\partial x^2 \partial y^0} = \frac{\partial^2 \varphi(x, y)}{\partial x^2} = \frac{\partial}{\partial x} \frac{2x}{x^2 + y^2} = \frac{2(y^2 - x^2)}{(x^2 + y^2)^2}.$$

Definición 2.2.1 ([41, 42]). Dada una función continua $\varphi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, llamaremos soporte de φ al conjunto

$$\text{sop } \varphi = \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega : \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}}.$$

Se puede pensar al $\text{sop } \varphi$ como el conjunto donde φ tiene información. Esta manera intuitiva de pensar puede ser útil para calcular el soporte de funciones conocidas. Veamos algunos ejemplos.

Ejemplo 2.2.2. Sea $\varphi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ definida como

$$\varphi(x) = \begin{cases} \text{sen } x & \text{si } |x| < \pi \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

El soporte de φ es

$$\text{sop } \varphi = \overline{\{x \in \mathbb{R} : \varphi(x) \neq 0\}} = \overline{(-\pi, 0) \cup (0, \pi)} = [-\pi, \pi].$$

Ejemplo 2.2.3. Sea $\varphi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ definida como

$$\varphi(x) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{1}{1-x^2}\right) & \text{si } |x| < 1 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

El soporte de φ es

$$\text{sop } \varphi = \overline{\{x \in \mathbb{R} : \varphi(x) \neq 0\}} = \overline{(-1, 1)} = [-1, 1].$$

Notemos que por definición $\text{sop } \varphi$ es un conjunto cerrado en \mathbb{R}^n , nos interesa el caso cuando el $\text{sop } \varphi$ es compacto. Recordemos que por el teorema de Heine-Borel, un conjunto en \mathbb{R}^n es compacto si y sólo si, es cerrado y acotado.

Definición 2.2.2 ([41, 42]). Sea Ω un conjunto abierto y no vacío en \mathbb{R}^n . Una función continua $\varphi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ se llama de soporte compacto si $\text{sop } \varphi$ es compacto.

Notemos que φ dada en los ejemplos 2.2.2 y 2.2.3 son de soporte compacto.

Recordemos que $C(\Omega)$ es el espacio vectorial de funciones reales continuas en Ω . Si $k \geq 1$,

$$C^k(\Omega) = \{\varphi \in C(\Omega) \mid \exists \partial^\alpha \varphi \in C(\Omega), \forall \alpha \in \mathbb{N}^n, |\alpha| \leq k\},$$

y

$$C^\infty(\Omega) = \bigcap_{k \geq 1} C^k(\Omega).$$

Los espacios anteriores son espacios vectoriales reales con las operaciones usuales $f + g \in C^k(\Omega)$ para todo $f, g \in C^k(\Omega)$ y $cf \in C^k(\Omega)$ para todo $c \in \mathbb{R}$ y para todo $f \in C^k(\Omega)$, $1 \leq k \leq \infty$.

En el lema que sigue presentamos un ejemplo muy importante de una función de clase $C^\infty(\mathbb{R})$.

Lema 2.2.1 (Kesavan (1989) [27]). Sea $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ por

$$f(x) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{1}{x^2}\right) & \text{si } x > 0 \\ 0 & \text{si } x \leq 0. \end{cases}$$

Entonces $f \in C^\infty(\mathbb{R})$.

Es suficiente con mostrar que f tiene derivada de todos los órdenes en $x = 0$. Es claro que cuando x tiende a 0 por la izquierda:

$$\left. \frac{d^k f(x)}{dx^k} \right|_{x \rightarrow 0^-} = 0 \quad \forall k \geq 1.$$

Cuando $x > 0$, notemos que

$$f'(x) = \frac{2}{x^3} \exp\left(-\frac{1}{x^2}\right), \quad f''(x) = \left(-\frac{6}{x^4} + \frac{4}{x^6}\right) \exp\left(-\frac{1}{x^2}\right).$$

En general, $\frac{d^k f(x)}{dx^k}$ es combinación lineal finita de términos de la forma $x^{-m} \exp\left(-\frac{1}{x^2}\right)$, $m \geq 3$. Aplicando la regla de L'Hôpital, estos términos convergen a 0 cuando x tiende a 0 por la derecha, por lo que

$$\left. \frac{d^k f(x)}{dx^k} \right|_{x \rightarrow 0^+} = 0 \quad \forall k \geq 1.$$

Así que f tiene derivada de todos los órdenes en 0, por consiguiente, $f \in C^\infty(\mathbb{R})$.

Definición 2.2.3 ([41, 42]). Una función $\varphi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ se llama función de prueba si $\varphi \in C^\infty(\Omega)$ y tiene soporte compacto contenido en Ω .

Sea $F(\Omega) = \{f | f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}\}$. Notar que $F(\Omega)$ es un espacio vectorial real con las operaciones usuales de suma de funciones y producto por un escalar definidas anteriormente. Denotemos por $\mathcal{D}(\Omega)$ al conjunto de todas las funciones de prueba sobre Ω . Es claro que $\mathcal{D}(\Omega) \subset F(\Omega)$. Veamos a continuación que se trata de un subespacio vectorial de $F(\Omega)$.

Proposición 2.2.1. a) $\mathcal{D}(\Omega) \neq \emptyset$.

b) $\varphi + \psi \in \mathcal{D}(\Omega) \forall \varphi, \psi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

c) $c\varphi \in \mathcal{D}(\Omega) \forall \varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ y $\forall c \in \mathbb{R}$.

d) $h\varphi \in \mathcal{D}(\Omega) \forall \varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ y $\forall h \in C^\infty(\Omega)$.

Demostración. Es claro que $0 \in \mathcal{D}(\Omega)$ ya que su soporte es el conjunto vacío que es compacto por vacuidad, por lo que $\mathcal{D}(\Omega) \neq \emptyset$.

Veamos ahora que $\varphi + \psi \in \mathcal{D}(\Omega)$ para todo $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ y $\psi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

Notemos que

$$\varphi \in \mathcal{D}(\Omega) \text{ y } \psi \in \mathcal{D}(\Omega) \implies \varphi \in C^\infty(\Omega) \text{ y } \psi \in C^\infty(\Omega) \implies \varphi + \psi \in C^\infty(\Omega).$$

Por otro lado, puesto que φ y ψ tienen soporte compacto contenido en Ω , se sigue de las propiedades de la adherencia, véase [3], que

$$\begin{aligned} \text{sop}(\varphi + \psi) &= \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega | \varphi(\mathbf{x}) + \psi(\mathbf{x}) \neq 0\}} \\ &\subset \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega | \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\} \cup \{\mathbf{x} \in \Omega | \psi(\mathbf{x}) \neq 0\}} \\ &= \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega | \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}} \cup \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega | \psi(\mathbf{x}) \neq 0\}} \\ &= \text{sop } \varphi \cup \text{sop } \psi \subset \Omega. \end{aligned}$$

Como unión finita de conjuntos compactos es compacto se sigue que $\text{sop } \varphi \cup \text{sop } \psi$ es compacto, y siendo $\text{sop}(\varphi + \psi)$ un conjunto cerrado en \mathbb{R}^n , se concluye que $\text{sop}(\varphi + \psi)$ es compacto. Por lo tanto, $\varphi + \psi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

Veamos ahora que $c\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ para todo $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ y $c \in \mathbb{R}$.

Una vez más, $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ implica $\varphi \in C^\infty(\Omega)$ y esto implica $c\varphi \in C^\infty(\Omega)$. Por otro lado, si $c = 0$, $c\varphi = 0$, lo que implica que $\text{sop}(c\varphi) = \emptyset$ que es compacto. Si $c \neq 0$, notemos que

$$\mathbf{t} \in \{\mathbf{x} \in \Omega | c\varphi(\mathbf{x}) \neq 0\} \iff \varphi(\mathbf{t}) \neq 0 \iff \mathbf{t} \in \{\mathbf{x} \in \Omega | \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}.$$

Así,

$$\text{sop}(c\varphi) = \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega | c\varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}} = \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega | \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}} = \text{sop}(\varphi),$$

por lo que $\text{sop } c\varphi$ es compacto y está contenido en Ω . Finalmente, se concluye que $c\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

Veamos ahora que $h\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ para toda $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ y para toda $h \in C^\infty(\Omega)$. Hay que probar primero que $h\varphi \in C^\infty(\Omega)$, es decir,

$$h\varphi \in C^k(\Omega), \quad \forall k \geq 1.$$

Notemos que

$$\varphi \in \mathcal{D}(\Omega) \implies \varphi \in C^\infty(\Omega) \implies \varphi \in C^k(\Omega) \quad \forall k \geq 1.$$

De igual manera,

$$h \in C^\infty(\Omega) \implies h \in C^k(\Omega) \quad \forall k \geq 1.$$

Por lo que, se sigue de la fórmula de Leibniz¹, que si $\alpha \in \mathbb{N}^n$ y $|\alpha| \leq k$, entonces existe $\partial^\alpha(h\varphi)$ y

$$\partial^\alpha(h\varphi) = \sum_{0 \leq \nu \leq \alpha} \binom{\alpha}{\nu} \partial^\nu h \partial^{\alpha-\nu} \varphi \in C(\Omega), \quad \forall \alpha \in \mathbb{N}, |\alpha| \leq k.$$

Esto justifica que $h\varphi \in C^k(\Omega)$, para todo $k \geq 1$, por consiguiente $h\varphi \in C^\infty(\Omega)$.

Verificaremos ahora que $h\varphi$ es de soporte compacto contenido en Ω . Notemos que

$$\{\mathbf{x} \in \Omega \mid (h\varphi)(\mathbf{x}) \neq 0\} = \{\mathbf{x} \in \Omega \mid h(\mathbf{x})\varphi(\mathbf{x}) \neq 0\} \subset \{\mathbf{x} \in \Omega \mid \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\},$$

de donde

$$\text{sop}(h\varphi) = \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega \mid h\varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}} \subset \overline{\{\mathbf{x} \in \Omega \mid \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}} = \text{sop } \varphi.$$

Como $\text{sop } \varphi$ es compacto y está contenido en Ω y el $\text{sop}(h\varphi)$ es cerrado, se sigue que $\text{sop}(h\varphi)$ también es compacto y está contenido en Ω . Finalmente, concluimos que $h\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$. \square

Usando el lema 2.2.1 construimos los siguientes ejemplos de funciones de prueba que son elementos de $\mathcal{D}(\Omega)$.

Ejemplo 2.2.4. Sea Ω un conjunto abierto y no vacío en \mathbb{R} , tal que $[-a, a] \subset \Omega$, $a > 0$ y

$$\varphi(x) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{1}{a^2-x^2}\right) & \text{si } |x| < a \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Muestra que $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

Aplicando el procedimiento del lema 2.2.1, se muestra que $\varphi \in C^\infty(\Omega)$ y

$$\text{sop } \varphi = \overline{\{x \in \mathbb{R} : \varphi(x) \neq 0\}} = \overline{(-a, a)} = [-a, a] \subset \Omega,$$

que es compacto por ser cerrado y acotado. Por lo tanto, $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

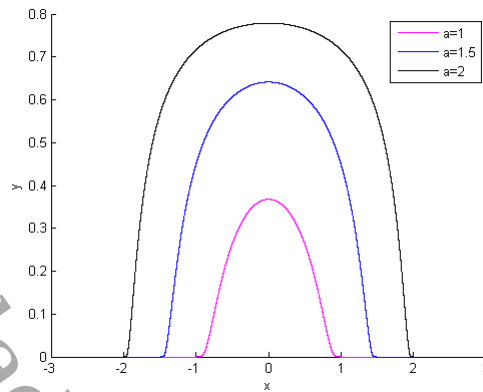


Figura 2.3: Gráficas de la función φ cuando $a = 1, 1.5$ y 2 .

En la figura 2.3, se muestran gráficas de φ del ejemplo 2.2.4 cuando $a = 1, 1.5$ y 2 .

Ejemplo 2.2.5. Sea Ω abierto no vacío en \mathbb{R} tal que $[a, b] \subset \Omega$ y

$$\varphi(x) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{1}{(x-a)(b-x)}\right) & \text{si } a < x < b \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Muestra que $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

Una vez más, aplicando el procedimiento del lema 2.2.1, se observa que $\varphi \in C^\infty(\Omega)$ y

$$\text{sop } \varphi = \overline{\{x \in \mathbb{R} : \varphi(x) \neq 0\}} = \overline{(a, b)} = [a, b] \subset \Omega,$$

que es compacto por ser cerrado y acotado.

Ejemplo 2.2.6. Sea $\mathbf{a} \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$ tal que la bola cerrada de centro \mathbf{a} y radio $R > 0$ está contenida en Ω y sea

$$\varphi(\mathbf{x}) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{1}{R^2 - \|\mathbf{x} - \mathbf{a}\|^2}\right) & \text{si } \|\mathbf{x} - \mathbf{a}\| < R \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Muestra que $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$.

¹En la fórmula de Leibniz, se requiere el coeficiente binomial para multi-índices, que se define como:

$$\binom{\alpha}{\nu} = \binom{\alpha_1}{\nu_1} \binom{\alpha_2}{\nu_2} \cdots \binom{\alpha_n}{\nu_n},$$

para todo $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) \in \mathbb{N}^n$ y $\nu = (\nu_1, \nu_2, \dots, \nu_n) \in \mathbb{N}^n \cup \{(0, 0, \dots, 0)\}$ tales que $0 \leq \nu \leq \alpha$, véase capítulo 1.1 de [49]. Aquí, $0 \leq \nu \leq \alpha$ significa $0 \leq \nu_k \leq \alpha_k$, $k = 1, 2, \dots, n$.

Aplicando de nuevo el procedimiento del lema 2.2.1, se muestra que $\varphi \in C^\infty(\Omega)$ y

$$\begin{aligned} \text{sop } \varphi &= \overline{\{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : \varphi(\mathbf{x}) \neq 0\}} \\ &= \overline{\{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : \|\mathbf{x} - \mathbf{a}\| < R\}} \\ &= \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : \|\mathbf{x} - \mathbf{a}\| \leq R\} \\ &\subset \Omega, \end{aligned}$$

que es compacto por ser cerrado y acotado en \mathbb{R}^n .

En la figura 2.4 se muestra una gráfica representativa de la función de prueba del ejemplo 2.2.6 en \mathbb{R}^3 .

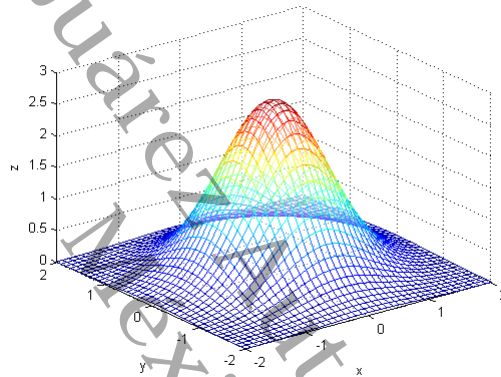


Figura 2.4: Gráfica de φ del ejemplo 2.2.6 en \mathbb{R}^3 cuando $\mathbf{a} = (0, 0)$ y $R = 1$.

Otro concepto importante que es necesario conocer para definir a las funciones generalizadas es el de convergencia en $\mathcal{D}(\Omega)$. Las funciones generalizadas son funcionales lineales continuos que actúan sobre un espacio de funciones de prueba. Linealidad es un concepto familiar pues sabemos por ejemplo, que la derivación y la integración son operaciones lineales. Sin embargo, la continuidad es un aspecto más delicado de tratar. Recordemos que, a grosso modo, una función f es continua en un punto x_0 si $\lim_{x \rightarrow x_0} f(x) = f(x_0)$. En esta definición x_0 es un punto interior de dominio de f . De manera equivalente podemos escribir que si $x_n \rightarrow x_0$ cuando $n \rightarrow \infty$, entonces $f(x_n) \rightarrow f(x_0)$. En \mathbb{R} y en \mathbb{C} es claro lo que significa $x_n \rightarrow x_0$ y $f(x_n) \rightarrow f(x_0)$ cuando $n \rightarrow \infty$, pero si el dominio de la función en cuestión es un espacio de funciones, como $\mathcal{D}(\Omega)$, entonces no es claro el significado de " $\varphi_n \rightarrow \varphi$ cuando $n \rightarrow \infty$ ", para todo $\varphi_n \in \mathcal{D}(\Omega)$ y para todo $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$. Así, en nuestro contexto la definición es como sigue:

Definición 2.2.4 ([41, 42]). *Dada una sucesión $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{D}(\Omega)$, diremos que dicha sucesión converge en el sentido del espacio $\mathcal{D}(\Omega)$ a una función $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ si se verifican las siguientes propiedades:*

- a) Existe un compacto $K \subset \Omega$ tal que $\text{sop } \varphi_m \subset K$ para todo $m \in \mathbb{N}$.
- b) La sucesión $\partial^\alpha \varphi_m$ converge uniformemente sobre Ω a $\partial^\alpha \varphi$ para todo multi-índice $\alpha \in \mathbb{N}^n$.

Ejemplo 2.2.7. Sean $a > 0$ y $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ donde

$$\varphi_m(x) = \begin{cases} \frac{1}{m} \exp\left(-\frac{1}{a^2-x^2}\right) & \text{si } |x| < a \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

Muestre que $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge en $\mathcal{D}(\mathbb{R})$.

Es claro que $\varphi_m \in C^\infty(\mathbb{R})$ y $\text{sop } \varphi_m = [-a, a]$ es compacto, por lo que $\varphi_m \in \mathcal{D}(\mathbb{R})$ para todo $m \in \mathbb{N}$. Notemos que si $|x| < a$, entonces

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \varphi_m(x) = \lim_{m \rightarrow \infty} \frac{1}{m} \exp\left(-\frac{1}{a^2-x^2}\right) = 0.$$

Por lo que la sucesión $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge puntualmente a $\varphi = 0$ en \mathbb{R} . Veamos ahora que $\{\varphi'_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge uniformemente a φ' . Sea

$$\begin{aligned} M_m &= \sup_{x \in \mathbb{R}} |\varphi'_m(x) - \varphi'(x)| \\ &= \sup_{x \in \mathbb{R}} |\varphi'_m(x)| \\ &= \sup_{|x| < a} \left| \frac{2x}{m(a^2-x^2)^2} \exp\left(-\frac{1}{a^2-x^2}\right) \right| \\ &= \frac{2}{m} \sup_{|x| < a} \frac{|x|}{(a^2-x^2)^2} \exp\left(-\frac{1}{a^2-x^2}\right). \end{aligned}$$

Notemos que $\lim_{m \rightarrow \infty} M_m = 0$, por lo que $\{\varphi'_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge uniformemente a φ' .

Análogamente, se verifica que $\left\{ \frac{d^k \varphi_m}{dx^k} \right\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge uniformemente a $\frac{d^k \varphi}{dx^k} = 0$ para

todo $k \geq 2$. Así, se concluye que la sucesión $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge a $\varphi = 0$ en $\mathcal{D}(\Omega)$.

Para definir las distribuciones se debe tomar el concepto de funcional lineal continuo. Los funcionales lineales continuos son una regla que se le asigna a una función sobre un espacio vectorial cuyo resultado es un número real. Estos funcionales lineales continuos son los que se convertirán en una distribución o función generalizada.

Definición 2.2.5 ([41, 42]). Se llama una **distribución sobre Ω** a todo funcional lineal

$$\begin{aligned} u : \mathcal{D}(\Omega) &\rightarrow \mathbb{R} \\ \varphi &\mapsto \langle u, \varphi \rangle \end{aligned}$$

tal que si $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{D}(\Omega)$ converge a $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ en el sentido del espacio $\mathcal{D}(\Omega)$, entonces

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \langle u, \varphi_m \rangle = \langle u, \varphi \rangle.$$

La notación $\langle u, \varphi \rangle$ se usa frecuentemente para denotar a $u(\varphi)$ [41, 42].

Se denota por $\mathcal{D}'(\Omega)$ al conjunto de todas las distribuciones sobre Ω , el cual resulta ser el espacio dual topológico de $\mathcal{D}(\Omega)$, por lo que $\mathcal{D}'(\Omega)$ es un espacio vectorial real o complejo [29].

Para construir ejemplos de distribuciones, recordemos el concepto de una función localmente integrable.

Definición 2.2.6. Una función $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ (o \mathbb{C}) es localmente integrable sobre Ω si

$$\int_K |f(\mathbf{x})| d\mathbf{x} < \infty$$

para todo compacto $K \subset \Omega$.

Al conjunto de todas las funciones localmente integrable sobre Ω se denota por $L^1_{loc}(\Omega)$ y no es difícil verificar que también es un espacio vectorial real o complejo.

Ejemplo 2.2.8. Sea $f \in L^1_{loc}(\Omega)$ y

$$u_f : \mathcal{D}(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$$

$$\varphi \mapsto \langle u_f, \varphi \rangle = \int_{\Omega} f \varphi.$$

Muestra que $u_f \in \mathcal{D}'(\Omega)$, es decir, es una distribución sobre Ω .

En efecto, sea $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ una sucesión en $\mathcal{D}(\Omega)$ que converge a $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ en el sentido del espacio $\mathcal{D}(\Omega)$. Entonces existe $K \subset \Omega$ compacto tal que $\text{sop } \varphi_m \subset K, \forall m \in \mathbb{N}$ y $\partial^\alpha \varphi_m \rightarrow \partial^\alpha \varphi$ uniformemente para todo $\alpha \in \mathbb{N}^n$. En particular, para $\alpha = (0, 0, \dots, 0)$ tenemos que $\varphi_m \rightarrow \varphi$ uniformemente, es decir, dada $\varepsilon > 0$ existe un entero $N > 0$, tal que

$$|\varphi_m(\mathbf{x}) - \varphi(\mathbf{x})| < \frac{\varepsilon}{1 + \int_{K^*} |f|}, \quad \forall m \geq N \text{ y } \forall \mathbf{x} \in \Omega$$

donde $K^* = K \cup \text{sop } \varphi$.

Así,

$$\begin{aligned} |\langle u_f, \varphi_m \rangle - \langle u_f, \varphi \rangle| &= \left| \int_{\Omega} f \varphi_m d\mathbf{x} - \int_{\Omega} f \varphi d\mathbf{x} \right| \\ &= \left| \int_{\Omega} f (\varphi_m - \varphi) d\mathbf{x} \right| \\ &\leq \int_{\Omega} |f| (\varphi_m - \varphi) d\mathbf{x} \\ &= \int_{\Omega} |f| |\varphi_m - \varphi| d\mathbf{x} \\ &= \int_{K^*} |f| |\varphi_m - \varphi| d\mathbf{x} \\ &< \frac{\varepsilon}{1 + \int_{K^*} |f|} \int_{K^*} |f| d\mathbf{x} < \varepsilon \quad \forall m \geq N. \end{aligned}$$

Lo cual prueba que $\lim_{m \rightarrow \infty} \langle u_f, \varphi_m \rangle = \langle u_f, \varphi \rangle$. Por lo tanto, $u_f \in \mathcal{D}'(\Omega)$.

Ejemplo 2.2.9. Sea $\mathbf{x}_0 \in \Omega$, la aplicación

$$\begin{aligned}\delta_{\mathbf{x}_0} : \mathcal{D}(\Omega) &\rightarrow \mathbb{R} \\ \varphi &\mapsto \langle \delta_{\mathbf{x}_0}, \varphi \rangle = \varphi(\mathbf{x}_0),\end{aligned}$$

es una distribución. Esta distribución se llama delta de Dirac centrada en \mathbf{x}_0 .

En efecto, sea $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ una sucesión en $\mathcal{D}(\Omega)$ que converge a $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ en el sentido del espacio $\mathcal{D}(\Omega)$. Entonces existe $K \subset \Omega$ compacto tal que $\text{sop } \varphi_m \subset K$ para todo $m \in \mathbb{N}$ y $\partial^\alpha \varphi_m \rightarrow \partial^\alpha \varphi$ uniformemente para todo $\alpha \in \mathbb{N}^n$. En particular, para $\alpha = (0, 0, \dots, 0)$ tenemos que $\varphi_m \rightarrow \varphi$ uniformemente, es decir, dada $\varepsilon > 0$ existe $N > 0$, tal que

$$|\varphi_m(\mathbf{x}) - \varphi(\mathbf{x})| < \varepsilon, \quad \forall m \geq N \text{ y } \forall \mathbf{x} \in \Omega.$$

En particular, para $\mathbf{x} = \mathbf{x}_0 \in \Omega$, se tiene

$$|\varphi_m(\mathbf{x}_0) - \varphi(\mathbf{x}_0)| < \varepsilon, \quad \forall m \geq N.$$

Lo que muestra que $\lim_{m \rightarrow \infty} \langle \delta_{\mathbf{x}_0}, \varphi_m \rangle = \langle \delta_{\mathbf{x}_0}, \varphi \rangle$. Por lo tanto, $\delta_{\mathbf{x}_0}$ es una distribución. Esta distribución no coincide con ninguna distribución inducida por una función del espacio $L^1_{loc}(\Omega)$, véase Periago (2003) [42].

En [41, 42, 44] se da una interpretación física de la delta de Dirac, suponiendo que $\Omega = \mathbb{R}$ y considerando, para $\varepsilon > 0$, la familia de funciones

$$f_\varepsilon = \begin{cases} \frac{1}{2\varepsilon} & \text{si } -\varepsilon \leq x \leq \varepsilon \\ 0 & \text{otro caso.} \end{cases}$$

Nótese que $\int_{-\infty}^{+\infty} f_\varepsilon(x) dx = 1$. Además, dado que $f_\varepsilon \in L^1_{loc}(\mathbb{R})$, se puede considerar estas funciones como distribuciones. Denotando también por f_ε la distribución asociada (según el ejemplo 2.2.8) a la función f_ε . Para $\varphi \in \mathcal{D}(\mathbb{R})$ se tiene que

$$\langle f_\varepsilon, \varphi \rangle = \int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} \frac{1}{2\varepsilon} \varphi(x) dx = \frac{1}{2\varepsilon} \int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} \varphi(x) dx = \frac{1}{2\varepsilon} 2\varepsilon \varphi(\xi_\varepsilon) = \varphi(\xi_\varepsilon), \quad -\varepsilon < \xi_\varepsilon < \varepsilon,$$

donde en la tercera igualdad se ha aplicado el primer teorema del valor medio para integrales. Si se toma ahora límite cuando $\varepsilon \rightarrow 0$, se obtiene que

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \langle f_\varepsilon, \varphi \rangle = \varphi(0) = \langle \delta_0, \varphi \rangle.$$

Nótese que la función delta de Dirac δ_0 es una buena forma de representar matemáticamente el concepto de carga concentrada en el punto 0.

2.2.2. La derivada de una distribución

Siguiendo las referencias [41, 42, 44] hemos visto que toda función de $L^1_{loc}(\Omega)$ es una distribución. En esta sección veremos que la derivación es una operación válida para cualquier distribución. Ello nos permitirá poder calcular la derivada de cualquier función de $L^1_{loc}(\Omega)$, en particular, la derivada de funciones no continuas. Obviamente, esta operación de derivación no puede ser entendida en sentido clásico, sino en un sentido débil o distribucional que es el que pasamos a estudiar a continuación. Para motivar la definición de derivada de una distribución, supongamos que $f \in C^1(a, b)$ y que $\varphi \in \mathcal{D}(a, b)$, podemos considerar f' como distribución y por tanto, integrando por partes se tiene

$$\begin{aligned} \langle u_{f'}, \varphi \rangle &= \int_a^b f'(x) \varphi(x) dx \\ &\equiv f(x) \varphi(x) \Big|_a^b - \int_a^b f(x) \varphi'(x) dx \\ &= - \int_a^b f(x) \varphi'(x) dx \\ &= - \langle u_f, \varphi' \rangle, \end{aligned}$$

ya que $\varphi(a) = \varphi(b) = 0$.

La identidad $\langle u_{f'}, \varphi \rangle = - \langle u_f, \varphi' \rangle$ sigue teniendo sentido si se sustituye f por una distribución cualquiera $u \in \mathcal{D}'(a, b)$. Este hecho es el que inspira la siguiente definición.

Definición 2.2.7 ([41, 42]). *Dado un multi-índice $\alpha \in \mathbb{N}^n$ y una distribución $u \in \mathcal{D}'(\Omega)$, se define la derivada $\partial^\alpha u$ como la distribución*

$$\begin{aligned} \partial^\alpha u : \mathcal{D}(\Omega) &\rightarrow \mathbb{R} \\ \varphi &\mapsto \langle \partial^\alpha u, \varphi \rangle = (-1)^{|\alpha|} \langle u, \partial^\alpha \varphi \rangle. \end{aligned}$$

Probaremos que $\partial^\alpha u$ es efectivamente una distribución. Para ello, sea $\{\varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ una sucesión en $\mathcal{D}(\Omega)$ que converge a $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ en el sentido del espacio $\mathcal{D}(\Omega)$. Entonces existe $K \subset \Omega$ compacto tal que $\text{sop } \varphi_m \subset K$, $\forall m \in \mathbb{N}$, y $\partial^\alpha \varphi_m \rightarrow \partial^\alpha \varphi$ uniformemente sobre Ω para todo $\alpha \in \mathbb{N}^n$. Veamos que $\{\langle \partial^\alpha u, \varphi_m \rangle\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge a $\langle \partial^\alpha u, \varphi \rangle$. En efecto, notemos que $\partial^\alpha \varphi_m \in \mathcal{D}(\Omega)$ y $\text{sop } \partial^\alpha \varphi_m \subset K \forall m \geq 1$. Además $\partial^\alpha \varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$. Puesto que $\partial^\beta(\partial^\alpha \varphi_m) = \partial^{\beta+\alpha} \varphi_m$ también converge uniformemente a $\partial^{\beta+\alpha} \varphi = \partial^\beta(\partial^\alpha \varphi) \forall \beta \in \mathbb{N}^n$, por lo que $\{\partial^\alpha \varphi_m\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge a $\partial^\alpha \varphi$ en el sentido de $\mathcal{D}(\Omega)$. Puesto que $u \in \mathcal{D}'(\Omega)$, entonces

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \langle u, \partial^\alpha \varphi_m \rangle = \langle u, \partial^\alpha \varphi \rangle,$$

de donde

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \langle \partial^\alpha u, \varphi_m \rangle = \lim_{m \rightarrow \infty} (-1)^{|\alpha|} \langle u, \partial^\alpha \varphi_m \rangle = (-1)^{|\alpha|} \langle u, \partial^\alpha \varphi \rangle = \langle \partial^\alpha u, \varphi \rangle.$$

Lo cual prueba que la sucesión $\{\langle \partial^\alpha u, \varphi_m \rangle\}_{m \in \mathbb{N}}$ converge a $\langle \partial^\alpha u, \varphi \rangle$. Por lo tanto, $\partial^\alpha u \in \mathcal{D}'(\Omega)$.

En el que caso de que $f \in C^k(\Omega)$ y $|\alpha| \leq k$, entonces la derivada distribucional y funcional de f coinciden (en el sentido de distribuciones) [41, 42]. Veamos ahora dos ejemplos interesantes.

Ejemplo 2.2.10 ([41, 42]). *La derivada distribucional de la función de Heaviside*

$$H(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq 0 \\ 0 & \text{en otro caso,} \end{cases}$$

es la delta de Dirac centrada en 0.

En efecto, para cada $\varphi \in \mathcal{D}(\mathbb{R})$, tenemos que

$$\langle u_{H'}, \varphi \rangle = -\langle u_H, \varphi' \rangle = -\int_{-\infty}^{\infty} H(x)\varphi'(x) dx = -\int_0^{\infty} \varphi'(x) dx = \varphi(0) = \langle \delta_0, \varphi \rangle.$$

Por lo tanto, $u_{H'} = \delta_0$.

Ejemplo 2.2.11 ([41, 42]). *Calcular la derivada distribucional de la función*

$$u(x) = \begin{cases} 1+x & \text{si } -1 \leq x < 0 \\ 1-x & \text{si } 0 \leq x \leq 1. \end{cases}$$

Es claro que $u \in L^2(-1, 1)$, por lo tanto, u es una distribución. Calcularemos su derivada distribucional. Sea $\varphi \in \mathcal{D}(-1, 1)$:

$$\begin{aligned} \langle \partial u, \varphi \rangle &= -\langle u, \varphi' \rangle = -\int_{-1}^1 u(x)\varphi'(x) dx \\ &= -\int_{-1}^0 (1+x)\varphi'(x) dx - \int_0^1 (1-x)\varphi'(x) dx \\ &= \int_{-1}^0 1\varphi(x) dx + \int_0^1 -1\varphi(x) dx \\ &= \int_{-1}^1 u'(x)\varphi(x) dx \\ &= \langle u', u \rangle \quad \forall \varphi \in \mathcal{D}(-1, 1), \end{aligned}$$

donde

$$u'(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } -1 < x < 0 \\ -1 & \text{si } 0 < x < 1, \end{cases}$$

es la derivada distribucional de u .

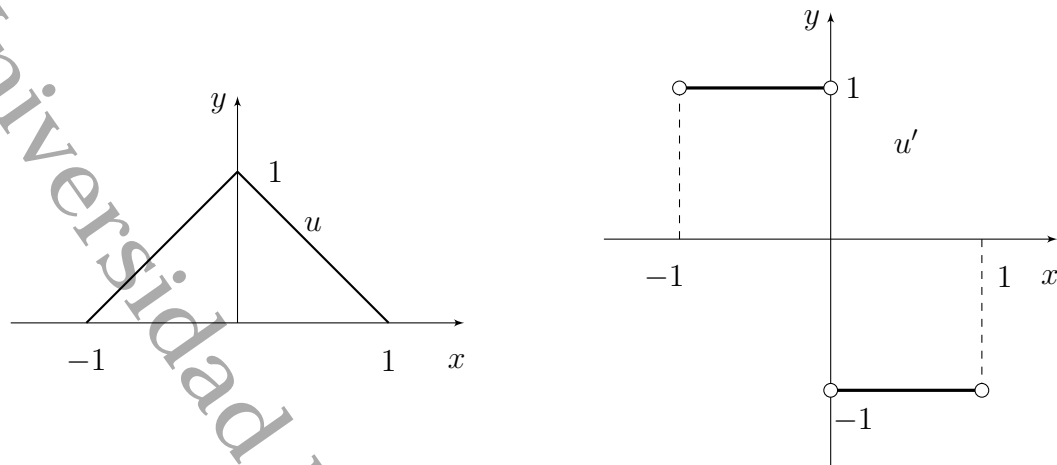


Figura 2.5: Gráficas de u y u' .

En la figura 2.5 se muestran las gráficas de u y su derivada distribucional ∂u . Notemos que tanto u como su derivada distribucional u' pertenecen al espacio $L^2(-1, 1)$. Además, u se anula en los extremos de dicho intervalo. Se dice entonces que u pertenece al espacio de Sobolev $H_0^1(-1, 1)$. Notemos también que la función u no es derivable en sentido clásico en el punto $x = 0$; [41, 42, 44].

La filosofía general para definir operaciones en el espacio $\mathcal{D}'(\Omega)$ de las distribuciones es la siguiente: supongamos que

$$T : \mathcal{D}(\Omega) \rightarrow \mathcal{D}(\Omega)$$

es un operador lineal y continuo (respecto de la noción de convergencia introducida en el espacio $\mathcal{D}(\Omega)$). Se dice que

$$T^* : \mathcal{D}(\Omega) \rightarrow \mathcal{D}(\Omega)$$

es el operador dual de T , y lo representaremos por T^* , siempre que T^* es lineal y continuo y si además satisface que

$$\int_{\Omega} (T\varphi)(\mathbf{x})\psi(\mathbf{x}) \, d\mathbf{x} = \int_{\Omega} \varphi(\mathbf{x})(T^*\psi)(\mathbf{x}) \, d\mathbf{x} \quad \forall \varphi, \psi \in \mathcal{D}(\Omega). \tag{2.5}$$

Notemos que, desde el punto de vista de las distribuciones, (2.5) puede escribirse en la forma

$$\langle T\varphi, \psi \rangle = \langle \varphi, T^*\psi \rangle \quad \forall \varphi, \psi \in \mathcal{D}(\Omega).$$

Por lo tanto, generalizando el caso de distribuciones, se tiene

$$\langle Tu, \psi \rangle = \langle u, T^*\psi \rangle \quad \forall u \in \mathcal{D}'(\Omega) \quad \text{y} \quad \forall \psi \in \mathcal{D}(\Omega).$$

De la linealidad y la continuidad del operador T^* se deduce que $Tu \in \mathcal{D}'(\Omega)$. De esta forma se pueden definir las transformadas de Laplace y Fourier de distribuciones y otras muchas operaciones, como se puede ver en las referencias [9, 41, 42, 44].

2.2.3. Espacios de Sobolev y desigualdad de Poincaré

Una vez que tenemos a nuestra disposición las distribuciones, volvamos al problema (2.2) o en particular a la ecuación integral (2.4). Para que el término de la derecha en (2.4) tenga sentido, por la desigualdad de Cauchy-Schwarz, todo lo que necesitamos es que $f, v \in L^2(\Omega)$. Para el término de la izquierda en (2.4), si suponemos que k y λ son acotadas, entonces hemos de exigir que $u, v, u', v' \in L^2(\Omega)$, es decir, que u, v y sus derivadas (en el sentido de las distribuciones) estén en $L^2(\Omega)$. Esto nos conduce de un modo natural a introducir una clase de espacios que juegan un papel esencial en la teoría moderna de EDP's y que se denominan espacios de Sobolev. Es lo que hemos anticipado en el ejemplo 2.2.11; [41, 42, 44]. Comenzamos definiendo los siguientes espacios.

Definición 2.2.8. *Un espacio euclideo es un espacio vectorial complejo H junto con una función que asocia a cada par de vectores $x, y \in H$ un número complejo $\langle x, y \rangle$, que se llama producto interno de x, y , de tal manera que se satisfacen las siguientes propiedades:*

- a) $\langle x, y \rangle = \overline{\langle y, x \rangle} \quad \forall x, y \in H.$
- b) $\langle x + y, z \rangle = \langle x, z \rangle + \langle y, z \rangle \quad \forall x, y, z \in H.$
- c) $\langle cx, y \rangle = c \langle x, y \rangle \quad \forall x, y \in H, \forall c \in \mathbb{C}.$
- d) $\langle x, x \rangle \geq 0 \quad \forall x \in H.$
- e) $\langle x, x \rangle = 0 \Leftrightarrow x = 0.$

En virtud de la propiedad d) el producto interno induce una norma sobre H mediante la fórmula

$$\|x\| = \sqrt{\langle x, x \rangle}, \quad \forall x \in H.$$

Dos propiedades importantes de esta norma son

- a) Desigualdad de Schwarz:

$$|\langle x, y \rangle| \leq \|x\| \|y\|, \quad \forall x, y \in H.$$

- b) Desigualdad triangular:

$$\|x + y\| \leq \|x\| + \|y\|, \quad \forall x, y \in H.$$

Todo espacio euclideo H es un espacio métrico con la métrica inducida por la norma como sigue:

$$d(x, y) = \|x - y\|, \quad \forall x, y \in H.$$

Definición 2.2.9. Un espacio euclideo H se llama espacio de Hilbert si toda sucesión de Cauchy en H converge a un elemento de H , es decir, si H es completo con la métrica inducida por el producto interno.

Aunque en la definición de espacio de Hilbert consideramos espacios vectoriales complejos, en adelante, solamente consideraremos espacios de Hilbert reales.

Definición 2.2.10 ([15, 27, 41, 42, 44]). Sea $L^p(\Omega)$, $1 \leq p < \infty$, el espacio de las clases de todas las funciones $\varphi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ medibles y tales que $|\varphi|^p$ es integrable sobre Ω . Si $\varphi \in L^p(\Omega)$ se define la norma de φ como

$$\|\varphi\|_{L^p(\Omega)} = \left(\int_{\Omega} |\varphi|^p d\mathbf{x} \right)^{\frac{1}{p}}, \quad 1 \leq p < \infty.$$

$L^\infty(\Omega)$ es el espacio de todas las clases de funciones $\varphi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ medibles y esencialmente acotadas sobre Ω , véase [56]. Si $\varphi \in L^\infty(\Omega)$ se define la norma de φ como

$$\|\varphi\|_{L^\infty(\Omega)} = \sup_{\mathbf{x} \in \Omega} |\varphi(\mathbf{x})|.$$

Donde \sup^0 denota el supremo esencial de φ sobre Ω .

Por lo que $L^p(\Omega)$ es un espacio vectorial normado sobre \mathbb{R} . En particular, $L^2(\Omega)$ es un espacio de Hilbert con el producto interno

$$\langle \varphi, \psi \rangle_{L^2(\Omega)} = \int_{\Omega} \varphi \psi d\mathbf{x}, \quad \forall \varphi, \psi \in L^2(\Omega).$$

Definición 2.2.11 ([15, 27, 41, 42, 44]). Se llama espacio de Sobolev $H^1(\Omega)$ al espacio de las funciones $u \in L^2(\Omega)$ cuyas derivadas parciales (en el sentido de las distribuciones) pertenecen a $L^2(\Omega)$, esto es,

$$H^1(\Omega) = \left\{ u \in L^2(\Omega) : \frac{\partial u}{\partial x_i} \in L^2(\Omega), 1 \leq i \leq n \right\}.$$

El espacio $H^1(\Omega)$ dotado del producto interno

$$\langle u, v \rangle_{H^1(\Omega)} = \langle u, v \rangle_{L^2(\Omega)} + \sum_{i=1}^n \left\langle \frac{\partial u}{\partial x_i}, \frac{\partial v}{\partial x_i} \right\rangle_{L^2(\Omega)} \quad \forall u, v \in H^1(\Omega)$$

el cual induce la norma

$$\|u\|_{H^1(\Omega)} = \left(\|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_{L^2(\Omega)}^2 \right)^{1/2} \quad \forall u \in H^1(\Omega)$$

es un espacio de Hilbert.

Notemos que $\mathcal{D}(\Omega) \subset H^1(\Omega)$. En la resolución de problemas de EDP's nos será especialmente útil el espacio

$$H_0^1(\Omega) = \overline{\mathcal{D}(\Omega)},$$

es decir, la adherencia respecto de la norma de $H^1(\Omega)$, del espacio de las funciones de prueba $\mathcal{D}(\Omega)$. O dicho de otro modo, toda función de $H_0^1(\Omega)$ es, o bien una función de prueba, o bien es límite (respecto de la norma de $H^1(\Omega)$) de una sucesión de funciones de prueba. Dicho espacio, con la norma que hereda de $H^1(\Omega)$, es también un espacio de Hilbert. Dicho de un modo un tanto impreciso, el espacio $H_0^1(\Omega)$ es el formado por las funciones de $H^1(\Omega)$ que se anulan sobre la frontera de Ω . Decimos de un modo un tanto impreciso dado que la frontera de Ω tiene medida nula, y dos funciones de $L^2(\Omega)$ que son iguales salvo en un conjunto de medida cero son, como funciones de $L^2(\Omega)$, iguales. Para eliminar esta ambigüedad se introduce el concepto de traza de una función de $H^1(\Omega)$, véase por ejemplo [15, 27, 41, 42]. Un ejemplo típico de función en $H_0^1(\Omega)$ es la considerada en el ejemplo 2.2.11.

Se extiende la definición del espacio de Sobolev para funciones en $L^p(\Omega)$, $p \geq 1$, como sigue:

Definición 2.2.12 ([15, 27, 60]). *Sea $m \geq 1$ entero y $1 \leq p \leq \infty$. El espacio de Sobolev $W^{m,p}(\Omega)$ se define como*

$$W^{m,p}(\Omega) = \{u \in L^p(\Omega) : \partial^\alpha u \in L^p(\Omega) \quad \forall |\alpha| \leq m, \alpha \in \mathbb{N}^n\}.$$

$W^{m,p}(\Omega)$ es un espacio vectorial. De hecho es un espacio normado con la norma:

$$\|u\|_{m,p,\Omega} = \sum_{|\alpha| \leq m} \|\partial^\alpha u\|_{L^p(\Omega)} \quad \forall u \in W^{m,p}(\Omega) \quad (2.6)$$

o equivalentemente, para $1 < p < \infty$,

$$\|u\|_{m,p,\Omega} = \left(\sum_{|\alpha| \leq m} \int_{\Omega} |\partial^\alpha u|^p \right)^{\frac{1}{p}} = \left(\sum_{|\alpha| \leq m} \|\partial^\alpha u\|_{L^p(\Omega)}^p \right)^{\frac{1}{p}} \quad \forall u \in W^{m,p}(\Omega). \quad (2.7)$$

Un caso de especial importancia ocurre cuando $p = 2$. Este espacio se denota por $H^m(\Omega)$. Así

$$H^m(\Omega) = W^{m,2}(\Omega) = \{u \in L^2(\Omega) : \partial^\alpha u \in L^2(\Omega) \quad \forall |\alpha| \leq m, \alpha \in \mathbb{N}^n\}. \quad (2.8)$$

Para $u \in H^m(\Omega)$, se denota su norma como $\|u\|_{m,\Omega}$, es decir,

$$\|u\|_{m,\Omega} = \|u\|_{m,2,\Omega} = \left(\sum_{|\alpha| \leq m} \int_{\Omega} |\partial^\alpha u|^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (2.9)$$

El espacio $H^m(\Omega)$ posee un producto interno natural definido por

$$\langle u, v \rangle_{m, \Omega} = \sum_{|\alpha| \leq m} \int_{\Omega} \partial^{\alpha} u \partial^{\alpha} v, \quad \forall u, v \in H^m(\Omega). \quad (2.10)$$

Este producto interno induce la norma definida en (2.9) cuando $p = 2$. El espacio $H^m(\Omega)$ resulta ser un espacio de Hilbert.

Como antes, introducimos un importante subespacio de $W^{m,p}(\Omega)$. Si $1 \leq p < \infty$, entonces $\mathcal{D}(\Omega)$ es denso en $L^p(\Omega)$. También, si $\varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$, entonces $\partial^{\alpha} \varphi \in \mathcal{D}(\Omega)$ para todo $\alpha \in \mathbb{N}^n$, por lo que $\mathcal{D}(\Omega) \subset W^{m,p}(\Omega)$ para cualquier m y p . Si $1 \leq p < \infty$, se define el espacio $W_0^{m,p}(\Omega)$ como la adherencia de $\mathcal{D}(\Omega)$ en $W^{m,p}(\Omega)$. Así $W_0^{m,p}(\Omega)$ es un subespacio cerrado de $W^{m,p}(\Omega)$ y sus elementos pueden ser aproximados en la norma de $W^{m,p}(\Omega)$ por funciones de clase C^{∞} con soporte compacto contenido en Ω . Cuando $p = 2$, los espacios $W_0^{m,p}(\Omega)$ se denotan como $H_0^m(\Omega)$. En general, $W_0^{m,p}(\Omega)$ es un subespacio estricto de $W^{m,p}(\Omega)$, salvo cuando $\Omega = \mathbb{R}^n$ (véase [15, 27, 60]), es decir,

$$W^{m,p}(\mathbb{R}^n) = W_0^{m,p}(\mathbb{R}^n).$$

Para enunciar los teoremas de esta sección, requeriremos que Ω sea un conjunto abierto en \mathbb{R}^n y de clase C^k ($k \geq 1$ entero). Citamos la siguiente definición:

Definición 2.2.13 (Kesavan (1989) [27]). *Un conjunto abierto Ω es de clase C^k (k entero ≥ 1) si para cualquier $\mathbf{x} \in \partial\Omega$, existe una vecindad U de \mathbf{x} en \mathbb{R}^n y un mapeo $T: Q \rightarrow U$ tales que*

- i) T es una biyección
- ii) $T \in C^k(\overline{Q})$, $T^{-1} \in C^k(\overline{U})$
- iii) $T(Q_+) = U \cap \Omega$, $T(Q_0) = U \cap \partial\Omega$,

donde $Q = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : |x'| < 1, |x_n| < 1\}$, $\mathbf{x} = (x', x_n)$, $|x'|$ es la norma Euclídeana de \mathbf{x}' en \mathbb{R}^{n-1} , $Q_+ = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : |x'| < 1, 0 < x_n < 1\}$ y $Q_0 = \{\mathbf{x} \in Q : x_n = 0\}$.

En la figura 2.6 se ilustra geoméricamente esta definición.

Se dice que Ω es de clase C^{∞} si es de clase C^k para cualquier entero $k \geq 1$.

Como ejemplo tenemos que las bolas abiertas en \mathbb{R}^n son de clase C^{∞} . También lo son los complementos de las bolas cerradas en \mathbb{R}^n . Un polígono en \mathbb{R}^2 no es ni de clase C^1 ya que los requisitos del lema 2.2.13 no se cumplen en los vértices.

Esencialmente, el concepto de clase C^k se refiere a que dado un punto \mathbf{x} en la frontera de Ω , existen cambios de coordenadas alrededor de \mathbf{x} que son de clase C^k (es decir, mapeos C^k con inversa C^k). Para más detalles sobre este concepto, véase pág. 67 del libro de Kesavan (1989) [27].

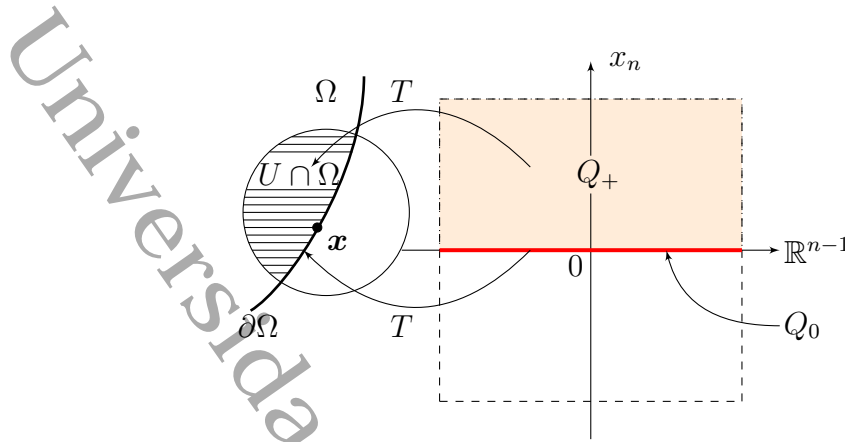


Figura 2.6: Ilustración geométrica del significado de conjuntos de clase C^k [27].

Consideramos ahora un conjunto abierto acotado de clase C^1 . Sea $\{U_j, T_j\}_{j=1}^k$ una carta local asociada para la frontera Γ y sea $\{\psi_j\}_{j=1}^k$ una partición de la unidad subordinada a la cubierta $\{U_j\}_{j=1}^k$ de Γ . Si $u \in H^1(\Omega)$, entonces $(\psi_j u|_{U_j \cap \Omega}) \circ T_j \in H^1(\mathbb{R}_+^n)$ y así podemos definir su traza como un elemento de $H^{1/2}(\mathbb{R}^{n-1})$. Volviendo de T_j^{-1} podemos definir la traza sobre $U_j \cap \Gamma$. Juntando todo obtenemos la traza $\gamma_0 u$ en $L^2(\Gamma)$ y la imagen (por definición de los espacios) será precisamente $H^{1/2}(\Gamma)$ [27]. Similarmente, si la frontera es más suave podemos definir trazas de orden alto γ_j . En particular, enunciemos el siguiente teorema del libro de Kesavan (1989) [27] que también se cita en [15]:

Teorema 2.2.1 (de la traza, Kesavan (1989) [27]). *Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto abierto y acotado de clase C^{m+1} con frontera Γ . Entonces existe un mapeo traza $\gamma = (\gamma_0, \gamma_1, \dots, \gamma_{m-1})$ de $H^m(\Omega)$ en $(L^2(\Omega))^m$ tal que*

a) Si $v \in C^\infty(\bar{\Omega})$, entonces $\gamma_0(v) = v|_\Gamma, \gamma_1(v) = \frac{\partial v}{\partial \mathbf{n}} \Big|_\Gamma, \dots, \gamma_{m-1}(v) = \frac{\partial^{m-1} v}{\partial \mathbf{n}^{m-1}} \Big|_\Gamma$,
 donde \mathbf{n} es el vector normal exterior unitario sobre la frontera Γ .

b) El rango de γ es el espacio $\prod_{j=0}^{m-1} H^{m-j-1/2}(\Gamma)$.

c) El núcleo de γ es el espacio $H_0^m(\Omega)$.

El teorema de la traza ayuda a obtener el teorema de Green (o fórmula de Green) para funciones en $H^1(\Omega)$, Ω abierto y acotado en \mathbb{R}^n de clase C^1 con frontera Γ . Sea

$$\mathbf{n}(\mathbf{x}) = (n_1(\mathbf{x}), n_2(\mathbf{x}), \dots, n_n(\mathbf{x}))$$

el vector normal exterior unitario sobre la frontera Γ (definida c.t.p sobre Γ), por ejemplo, si $\Omega = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : \|\mathbf{x}\| < 1\}$, entonces $\mathbf{n}(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$ para todo $\|\mathbf{x}\| = 1$. Así $n_i(\mathbf{x}) = x_i$ en este caso. Si $\Omega = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : \|\mathbf{x}\| < r\}$, entonces $\mathbf{n}(\mathbf{x}) = \mathbf{x}/r$. Si Ω tiene

una parte de su frontera, digamos $x_n = 0$, entonces el vector normal exterior unitario correspondiente es $\pm \mathbf{e}_n$, donde $\mathbf{e}_n = (0, 0, \dots, 0, 1)$, dependiendo del lado sobre la cual yace Ω .

Enunciamos a continuación el teorema de Green o fórmula de Green del libro de Kesavan (1989) [27], también conocido como fórmula de integración por partes en $H^1(\Omega)$ y que también se cita en [15, 41, 42].

Teorema 2.2.2 (de Green, Kesavan (1989) [27]). *Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto abierto y acotado de clase C^1 que yace sobre el mismo lado de su frontera Γ . Sean $u, v \in H^1(\Omega)$. Entonces para $1 \leq i \leq n$,*

$$\int_{\Omega} u \frac{\partial v}{\partial x_i} = \int_{\Gamma} u|_{\Gamma} v|_{\Gamma} n_i - \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial x_i} v \quad (2.11)$$

Donde $\mathbf{n}(\mathbf{x}) = (n_1(\mathbf{x}), n_2(\mathbf{x}), \dots, n_n(\mathbf{x}))$ es el vector normal exterior unitario sobre la frontera Γ .

Otra importante propiedad de los espacios $W_0^{1,p}(\Omega)$ es la siguiente desigualdad [15, 27, 41, 42]:

Teorema 2.2.3 (Desigualdad de Poincaré, Kesavan (1989) [27]). *Sea Ω un conjunto abierto y acotado en \mathbb{R}^n . Entonces existe una constante positiva $C = C(\Omega, p)$ tal que*

$$\|u\|_{L^p(\Omega)} \leq C \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_{L^p(\Omega)} \quad \forall u \in W_0^{1,p}(\Omega). \quad (2.12)$$

En particular, $u \rightarrow \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_{L^p(\Omega)}$ define una norma sobre $W_0^{1,p}(\Omega)$, la cual es equivalente a la norma $\|\cdot\|_{1,p,\Omega}$. Sobre $H_0^1(\Omega)$, la forma bilineal

$$\langle u, v \rangle = \int_{\Omega} \sum_{i=1}^n \frac{\partial u}{\partial x_i} \frac{\partial v}{\partial x_i},$$

define un producto interno que induce una norma equivalente a la norma $\|\cdot\|_{1,\Omega}$.

2.3. Formulación variacional abstracta y el teorema de Lax-Milgram

Recordaremos definiciones clásicas sobre un funcional lineal y una forma bilineal que se pueden consultar por ejemplo en [15, 29, 45].

Definición 2.3.1. *Sea $(H, \|\cdot\|)$ un espacio normado y $f : H \rightarrow \mathbb{R}$ un funcional lineal. Decimos que f es continua (en H) si existe $M > 0$ tal que*

$$|f(u)| \leq M\|u\|, \quad \forall u \in H.$$

Definición 2.3.2. Sea $(H, \|\cdot\|)$ un espacio normado y $B : H \times H \rightarrow \mathbb{R}$. Decimos que B es una forma bilineal si satisface las dos condiciones siguientes:

$$a) \quad B(\gamma u + v, w) = \gamma B(u, w) + B(v, w) \quad \forall u, v, w \in H, \forall \gamma \in \mathbb{C}.$$

$$b) \quad B(w, \beta u + v) = \beta B(w, u) + B(w, v) \quad \forall w, u, v \in H, \forall \beta \in \mathbb{C}.$$

Definición 2.3.3 ([15]). Sea B una forma bilineal sobre un espacio normado $(H, \|\cdot\|)$.

a) B se dice que es continua si existe $M > 0$ tal que $|B(u, v)| \leq M\|u\|\|v\|$ para todo $u, v \in H$.

b) B se dice que es coerciva o H -elíptica si existe $m > 0$ tal que $|B(u, u)| \geq m\|u\|^2$ para todo $u \in H$.

c) B se dice que es simétrica si $B(u, v) = B(v, u)$ para todo $u, v \in H$.

Aunque no es sencillo de probar, se puede demostrar que la delta de Dirac definida en principio sobre el espacio de funciones de prueba $\mathcal{D}(\Omega)$, se puede extender a un funcional lineal y continuo definido sobre $H_0^1(\Omega)$ [42], esto es,

$$\delta_{x_0} : H_0^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$$

definida como

$$\langle \delta_{x_0}, u \rangle = u(x_0), \quad \forall u \in H_0^1(\Omega).$$

Una función f de $L^2(\Omega)$ vista como una distribución sobre $\mathcal{D}(\Omega)$, también se puede extender a una forma lineal y continua sobre $H_0^1(\Omega)$ [42], por medio de la aplicación

$$f : H_0^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$$

definida por

$$\langle f, u \rangle = \int_0^L f(x)u(x) dx \quad \forall u \in H_0^1(\Omega). \quad (2.13)$$

Estas ideas conducen a una nueva formulación del problema (2.2). Consideremos la ecuación diferencial dada por (2.2), sea $f \in L^2(\Omega)$ que se extiende a un funcional lineal y continuo $f : H_0^1(0, L) \rightarrow \mathbb{R}$ definida en (2.13) y una forma bilineal

$$B : H_0^1(0, L) \times H_0^1(0, L) \rightarrow \mathbb{R}$$

definida por

$$B(u, v) = \int_0^L k(x)u'(x)v'(x) dx + \int_0^L \lambda(x)u(x)v(x) dx, \quad \forall (u, v) \in H_0^1(0, L) \times H_0^1(0, L)$$

y $k(x) \geq k_0 > 0, \lambda(x) \geq \lambda_0 > 0$ como en (2.2).

Se sigue de (2.4) que una función $u \in H_0^1(0, L)$ se dice que es una solución débil de (2.2) si satisface la identidad [42]:

$$B(u, v) = \langle f, v \rangle, \quad \forall v \in H_0^1(0, L).$$

Todo lo anterior puede ser escrito de una forma más general como se enuncia en la siguiente definición [15, 41, 42].

Definición 2.3.4 (Problema variacional, [15, 41, 42]). Sea $(H, \|\cdot\|)$ un espacio de Hilbert, $f : H \rightarrow \mathbb{R}$ una forma lineal y continua y $B : H \times H \rightarrow \mathbb{R}$ una forma bilineal. Por problema variacional entendemos el problema de determinar $u \in H$ tal que

$$B(u, v) = \langle f, v \rangle \quad \text{para todo } v \in H. \quad (2.14)$$

A este elemento $u \in H$ se le llama solución de (2.14).

La existencia, unicidad y dependencia continua respecto de los datos iniciales de la solución débil para (2.14), se obtiene a través de uno de los teoremas más bonitos y útiles de la **Matemática Aplicada**: el Teorema de Lax-Milgram; [41, 42]. La demostración de este resultado puede encontrarse en [12, 27, 43]. Enunciamos ahora el teorema de Lax-Milgram.

Teorema 2.3.1 (de Lax-Milgram, Kesavan (1989) [27] y Periago (2003) [42]). Si $(H, \|\cdot\|)$ un espacio de Hilbert, $f : H \rightarrow \mathbb{R}$ una forma lineal y continua, y $B : H \times H \rightarrow \mathbb{R}$ una forma bilineal continua y coerciva, entonces el problema variacional (2.14) tiene una única solución u en H . Además,

$$\|u\| \leq \frac{1}{m} \|f\|_*,$$

donde $\|f\|_* = \sup \{|\langle f, v \rangle| : v \in H \text{ y } \|v\| \leq 1\}$.

Si B es también simétrica, entonces la funcional $J : H \rightarrow \mathbb{R}$ dada por

$$J(v) = \frac{1}{2} B(v, v) - \langle f, v \rangle \quad \forall v \in H$$

alcanza su mínimo en u .

En la referencia [42] se menciona que con respecto de las hipótesis del Teorema de Lax-Milgram, la continuidad de B se suele obtener como consecuencia de la desigualdad de Schwarz. La coercividad suele ser la parte más difícil de probar (desigualdades de tipo de la de Poincaré son las que normalmente se necesitan para probar la coercividad). No obstante, en unos pocos casos la coercividad se obtiene de manera sencilla. Por ejemplo, para el caso del problema (2.2) fácilmente se obtiene que

$$B(u, u) = \int_0^L k(x)(u')^2(x) dx + \int_0^L \lambda(x)u^2(x) dx \geq \min\{k_0, \lambda_0\} \|u\|_{H_0^1(0,L)}^2 \quad (2.15)$$

para todo $u \in H_0^1(0, L)$, donde $k_0 > 0$ y $\lambda_0 > 0$ son los que se mencionan en el inicio de la sección 2.1.

2.4. Aplicación a problemas de contorno de tipo elíptico

En esta sección se aplica la teoría variacional abstracta desarrollada en la sección anterior para resolver problemas concretos de ecuaciones diferenciales, tanto ordinarias, como en derivadas parciales, véase [42].

2.4.1. El caso unidimensional

Este caso se retoma de las referencias [41, 42], donde se considera el problema planteado en (2.2), con $k \in C^1([0, L], \mathbb{R})$, $k(x) \geq k_0 > 0$, $\lambda \in C([0, L], \mathbb{R})$, $\lambda(x) \geq 0$ y $f \in C([0, L], \mathbb{R})$. La forma de proceder en el método variacional es esencialmente la siguiente: supongamos que u es una **solución clásica** de (2.2). Si multiplicamos la ecuación diferencial (2.2) por una función v , que sea por ejemplo de clase $C^2(0, L)$, entonces

$$-(ku')'v + \lambda uv = fv$$

e integrando ahora por partes en $[0, L]$:

$$-k(x)u'(x)v(x) \Big|_0^L + \int_0^L ku'v' + \int_0^L \lambda uv = \int_0^L fv.$$

Si la función v satisface que $v(0) = v(L) = 0$, entonces obtenemos

$$\int_0^L ku'v' + \int_0^L \lambda uv = \int_0^L fv.$$

Notemos que para que la expresión anterior tenga sentido, por la desigualdad de Schwarz, es suficiente con pedir que $u, u', v, v, f \in L^2(0, L)$. Las derivadas de las funciones u y v no se analizan en sentido clásico sino en el sentido de las distribuciones (recuerde que las funciones de $L^2(0, L)$ no tienen por qué ser continuas, y por tanto, no tiene por qué existir su derivada en sentido clásico). Recuerde también que en lugar de una función $f \in L^2(0, L)$, podríamos poner de forma general una forma lineal y continua sobre $H_0^1(0, L)$. En cualquier caso y para simplificar ideas, supongamos que $f \in L^2(0, L)$. Se dice que $u : (0, L) \rightarrow \mathbb{R}$ es una **solución débil** de (2.2) si $u \in H_0^1(0, L)$ y si satisface que

$$\int_0^L ku'v' + \int_0^L \lambda uv = \int_0^L fv, \quad \forall v \in H_0^1(0, L).$$

A esta formulación del problema (2.2) se le llama **formulación variacional o débil**. Nos ocuparemos ahora de probar la existencia y unicidad de la solución débil. Para ello, consideremos la forma bilineal

$$B : H_0^1(0, L) \times H_0^1(0, L) \rightarrow \mathbb{R}$$

$$(u, v) \mapsto B(u, v) = \int_0^L ku'v' dx + \int_0^L \lambda uv dx$$

y el funcional lineal

$$f : H_0^1(0, L) \rightarrow \mathbb{R}$$

$$v \mapsto \langle f, v \rangle = \int_0^L fv dx.$$

La continuidad de B como forma bilineal y la continuidad de f como forma lineal sobre $H_0^1(0, L)$, se siguen de la desigualdad de Schwarz. La coercividad de B es consecuencia de la desigualdad de Poincaré en el caso de ser $\lambda = 0$, y en el caso de ser $\lambda(x) > \lambda_0 > 0$ para toda $0 \leq x \leq L$, se obtiene de un modo trivial (véase (2.15)). Así que el teorema de Lax-Milgram 2.3.1 nos garantiza la existencia y unicidad de la solución débil $u \in H_0^1(0, L)$ del problema (2.2). Finalmente, y precisamente gracias a la coercividad con constante de coercividad m , se obtiene la dependencia continua de u respecto a f , ya que

$$\begin{aligned} m\|u\|_{H_0^1(0,L)}^2 &\leq |B(u, u)| \\ &= \left| \int_0^L f u \, dx \right| \\ &= |\langle f, v \rangle| \\ &\leq \|f\|_{L^2(0,L)} \|u\|_{L^2(0,L)} \\ &\leq \|f\|_{L^2(0,L)} \|u\|_{H_0^1(0,L)}, \end{aligned}$$

de donde se obtiene

$$\|u\|_{H_0^1(0,L)} \leq \frac{1}{m} \|f\|_{L^2(0,L)}.$$

2.4.2. El caso en dimensiones 2 y 3

Este caso también se retoma de las referencias [41, 42], aunque las cuentas que se reportan en las pruebas de los problemas 2.4.1 y 2.4.2 y de la proposición 2.4.1 son aportaciones de esta tesis. Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, para $n = 2, 3$. Si $n = 2$, Ω es un abierto acotado con frontera una curva de clase C^1 a trozos y si $n = 3$, Ω es una superficie regular a trozos y orientable. Consideremos el siguiente problema.

Problema 2.4.1 (Formulación clásica). Sean $k : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ continua y de clase $C^1(\Omega)$, $\lambda : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ y $f : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ continuas. Determinar $u : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ continua y de clase $C^2(\Omega)$ tal que

$$\left. \begin{aligned} -\operatorname{div}(k\nabla u) + \lambda u &= f && \text{en } \Omega \\ u &= 0 && \text{sobre } \Gamma \end{aligned} \right\} \quad (2.16)$$

donde Γ es la frontera de Ω , $\nabla u = (\frac{\partial u}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial u}{\partial x_n})$ y $\nabla^2 u = \frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{\partial^2 u}{\partial x_n^2}$. Una tal función u cuando existe se llama **solución clásica** del problema (2.2) detallado en el apartado 2.4.1.

Una forma de garantizar la existencia y unicidad de la solución del problema 2.4.1, es mediante su formulación variacional y aplicando el teorema de Lax-Milgram 2.3.1. Para ello, sean $u, v \in H_0^1(\Omega)$ y supongamos que $f \in L^2(\Omega)$. Multiplicando por v a la ecuación diferencial en (2.16), tenemos

$$-\operatorname{div}(k\nabla u)v + \lambda uv = fv.$$

Integrando sobre Ω :

$$-\int_{\Omega} \operatorname{div}(k\nabla u)v + \int_{\Omega} \lambda uv = \int_{\Omega} fv. \quad (2.17)$$

Puesto que

$$\begin{aligned} \operatorname{div}(k\nabla u) &= k \operatorname{div}(\nabla u) + \nabla k \cdot \nabla u \\ &= k\nabla^2 u + \nabla k \cdot \nabla u \\ &= k \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + k \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial k}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial k}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y}. \end{aligned}$$

Así

$$\operatorname{div}(k\nabla u)v = kv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + kv \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + v \frac{\partial k}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial k}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y}. \quad (2.18)$$

Ahora, bajo el supuesto que Ω satisface las hipótesis del teorema de Green 2.2.2 y recordando que v se anula fuera de un compacto contenido en Ω , y por lo tanto, se anula en la frontera Γ de Ω , se sigue que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} kv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} &= \int_{\Gamma} (kv)|_{\Gamma} \frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{\Gamma} n_j - \int_{\Omega} \frac{\partial(kv)}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} \\ &= - \int_{\Omega} \frac{\partial(kv)}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} \\ &= - \int_{\Omega} \left[k \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial k}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} \right] \\ &= - \int_{\Omega} k \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} - \int_{\Omega} v \frac{\partial k}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x}. \end{aligned}$$

De donde

$$\int_{\Omega} kv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = - \int_{\Omega} k \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} - \int_{\Omega} v \frac{\partial k}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x}. \quad (2.19)$$

Similarmente,

$$\int_{\Omega} kv \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} = - \int_{\Omega} k \frac{\partial v}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} - \int_{\Omega} v \frac{\partial k}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y}. \quad (2.20)$$

Integrando (2.18) sobre Ω y sustituyendo (2.19) y (2.20), tenemos

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \operatorname{div}(k\nabla u)v &= \int_{\Omega} kv \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \int_{\Omega} kv \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \int_{\Omega} v \frac{\partial k}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \int_{\Omega} v \frac{\partial k}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \\ &= - \int_{\Omega} k \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} - \int_{\Omega} k \frac{\partial v}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \\ &= - \int_{\Omega} k \left[\frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} \frac{\partial u}{\partial y} \right] \\ &= - \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v. \end{aligned}$$

Así, (2.17) se reduce a

$$\int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda uv = \int_{\Omega} f v.$$

La formulación variacional o débil del problema 2.4.1 es el siguiente:

Problema 2.4.2 (Formulación variacional). Sean f, k y λ en $L^2(\Omega)$, encontrar u en $H_0^1(\Omega)$ tal que

$$\int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda uv = \int_{\Omega} f v, \quad \forall v \in H_0^1(\Omega). \quad (2.21)$$

Una función $u \in H_0^1(\Omega)$ que sea solución del problema variacional 2.4.2, se llama **solución débil** del problema 2.4.1.

La existencia, unicidad y dependencia continua de la solución débil u con respecto al dato f del problema variacional 2.4.2, se obtienen como consecuencia del teorema de Lax-Milgram 2.3.1. Sin embargo, es conveniente suponer que las funciones k y λ son acotadas, es decir, existen $K > 0, k_0 > 0, \Lambda > 0$ y $\lambda_0 > 0$ tales que $K \geq k(\mathbf{x}) \geq k_0 > 0$ y $\Lambda \geq \lambda(\mathbf{x}) \geq 0$ o $\Lambda \geq \lambda(\mathbf{x}) \geq \lambda_0 > 0$ para todo $\mathbf{x} \in \bar{\Omega}$.

Proposición 2.4.1. El problema variacional 2.4.2 tiene una única solución u en $H_0^1(\Omega)$. Además, existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|u\|_{H_0^1(\Omega)} \leq \frac{C}{k_0} \|f\|_{L^2(\Omega)}. \quad (2.22)$$

Más aún, la funcional

$$J(v) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} k |\nabla v|^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \lambda v^2 - \int_{\Omega} f v, \quad \forall v \in H_0^1(\Omega) \quad (2.23)$$

alcanza su mínimo en u .

Demostración. Consideramos las aplicaciones:

$$\begin{aligned} B : H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega) &\rightarrow \mathbb{R} \\ (u, v) &\mapsto B(u, v) = \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda uv \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} f : H_0^1(\Omega) &\rightarrow \mathbb{R} \\ v &\mapsto \langle f, v \rangle = \int_{\Omega} f v. \end{aligned}$$

El propósito es encontrar $u \in H_0^1(\Omega)$ tal que

$$B(u, v) = \langle f, v \rangle \quad \forall v \in H_0^1(\Omega).$$

a) La funcional f es lineal, pues si $u, v \in H_0^1(\Omega)$ y $\alpha \in \mathbb{R}$, entonces

$$\begin{aligned} \langle f, \alpha u + v \rangle &= \int_{\Omega} f(\alpha u + v) \\ &= \int_{\Omega} (\alpha f u + f v) \\ &= \int_{\Omega} \alpha f u + \int_{\Omega} f v \\ &= \alpha \int_{\Omega} f u + \int_{\Omega} f v \\ &= \alpha \langle f, u \rangle + \langle f, v \rangle. \end{aligned}$$

b) La funcional f es continua en $H_0^1(\Omega)$. En efecto, aplicando primero la desigualdad de Schwarz para integrales (véase página 63 de [47]), luego la desigualdad de Poincaré 2.2.3, obtenemos:

$$\begin{aligned} |\langle f, v \rangle| &\leq \int_{\Omega} |f| |v| \\ &\leq \left(\int_{\Omega} f^2 \right)^{\frac{1}{2}} \left(\int_{\Omega} v^2 \right)^{\frac{1}{2}} \\ &= \|f\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_{L^2(\Omega)} \\ &\leq \|f\|_{L^2(\Omega)} C_P \|v\|_*. \end{aligned} \quad (2.24)$$

La desigualdad de Poincaré dada por el teorema 2.2.3, garantiza que la norma $\|v\|_* = \sum_{i=1}^2 \left\| \frac{\partial v}{\partial x_i} \right\|_{L^2(\Omega)}$ es equivalente a la norma $\|\cdot\|_{H^1(\Omega)}$ en $H_0^1(\Omega)$. Así, existe $\alpha > 0$ tal que $\|v\|_* \leq \alpha \|v\|_{H^1(\Omega)}$ para todo $v \in H_0^1(\Omega)$. Por otro lado, la misma desigualdad de Poincaré (2.12), implica que las normas $\|\cdot\|_{H_0^1(\Omega)}$ y $\|\cdot\|_{H^1(\Omega)}$ son equivalentes, por lo que también existe $\beta > 0$ tal que $\|v\|_{H^1(\Omega)} \leq \beta \|v\|_{H_0^1(\Omega)}$ para todo $v \in H_0^1(\Omega)$. Concluimos de (2.24) que

$$|\langle f, v \rangle| \leq \beta \alpha C_P \|f\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)} = M \|v\|_{H_0^1(\Omega)} \quad \forall v \in H_0^1(\Omega), \quad (2.25)$$

donde $M = \beta \alpha C_P \|f\|_{L^2(\Omega)} > 0$, $C_P > 0$ es la constante de Poincaré. Por consiguiente, f es continua en $H_0^1(\Omega)$.

c) B es simétrica, pues

$$\begin{aligned} B(u, v) &= \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda uv \\ &= \int_{\Omega} k \nabla v \cdot \nabla u + \int_{\Omega} \lambda vu \\ &= B(v, u) \quad \forall (u, v) \in H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega). \end{aligned}$$

d) Como B es simétrica, entonces para mostrar que es bilineal, es suficiente ver que es lineal en la primera entrada. Sean $u, w, v \in H_0^1(\Omega)$ y $\alpha \in \mathbb{R}$,

$$\begin{aligned}
 B(\alpha u + w, v) &= \int_{\Omega} k \nabla(\alpha u + w) \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda(\alpha u + w)v \\
 &= \int_{\Omega} k(\alpha \nabla u + \nabla w) \cdot \nabla v + \int_{\Omega} (\alpha \lambda u + \lambda w)v \\
 &= \int_{\Omega} (\alpha k \nabla u + k \nabla w) \cdot \nabla v + \int_{\Omega} (\alpha \lambda u v + \lambda w v) \\
 &= \int_{\Omega} (\alpha k \nabla u \cdot \nabla v + k \nabla w \cdot \nabla v) + \int_{\Omega} (\alpha \lambda u v + \lambda w v) \\
 &= \int_{\Omega} \alpha k \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} k \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \alpha \lambda u v + \int_{\Omega} \lambda w v \\
 &= \alpha \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v + \alpha \int_{\Omega} \lambda u v + \int_{\Omega} k \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda w v \\
 &= \alpha \left[\int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda u v \right] + \int_{\Omega} k \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega} \lambda w v \\
 &= \alpha B(u, v) + B(w, v).
 \end{aligned}$$

Esto prueba que B es lineal en la primera entrada.

e) Veamos que B es continua. Notemos primero que

$$|B(u, v)| \leq \left| \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v \right| + \left| \int_{\Omega} \lambda u v \right|. \quad (2.26)$$

Trabajemos con la primera integral. Aplicamos la desigualdad de Schwarz para integrales (véase página 63 de [47]), luego la desigualdad de Schwarz² para n pares de números reales o complejos, tenemos:

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{K} \left| \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v \right| &\leq \frac{1}{K} \left| \int_{\Omega} k \frac{\partial u}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} \right| + \frac{1}{K} \left| \int_{\Omega} k \frac{\partial u}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} \right| \\
 &\leq \int_{\Omega} \frac{|k|}{K} \left| \frac{\partial u}{\partial x} \right| \left| \frac{\partial v}{\partial x} \right| + \int_{\Omega} \frac{|k|}{K} \left| \frac{\partial u}{\partial y} \right| \left| \frac{\partial v}{\partial y} \right| \\
 &\leq \int_{\Omega} \left| \frac{\partial u}{\partial x} \right| \left| \frac{\partial v}{\partial x} \right| + \int_{\Omega} \left| \frac{\partial u}{\partial y} \right| \left| \frac{\partial v}{\partial y} \right|
 \end{aligned}$$

²Si a_1, a_2, \dots, a_n y b_1, b_2, \dots, b_n son números complejos, entonces $\left| \sum_{j=1}^n a_j \bar{b}_j \right|^2 \leq \sum_{j=1}^n |a_j|^2 \sum_{j=1}^n |b_j|^2$, véase pág. 16 de [46].

$$\begin{aligned}
&\leq \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} + \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial u}{\partial y} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
&\leq \left(\int_{\Omega} \left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + \int_{\Omega} \left(\frac{\partial u}{\partial y} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \left(\int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 + \int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \\
&= \|u\|_{H_0^1(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)},
\end{aligned}$$

de donde

$$\left| \int_{\Omega} k \nabla u \cdot \nabla v \right| \leq K \|u\|_{H_0^1(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)}, \quad \forall (u, v) \in H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega). \quad (2.27)$$

Aplicando de nuevo la desigualdad de Schwarz para integrales y luego la desigualdad de Poincaré (2.12), a la segunda integral de (2.26), resulta

$$\begin{aligned}
\frac{1}{\Lambda} \left| \int_{\Omega} \lambda uv \right| &\leq \frac{1}{\Lambda} \int_{\Omega} |\lambda uv| \\
&= \int_{\Omega} \frac{|\lambda|}{\Lambda} |u| |v| \\
&\leq \int_{\Omega} |u| |v| \\
&\leq \|u\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_{L^2(\Omega)} \\
&\leq C_P^2 \|u\|_* \|v\|_* \\
&\leq \alpha^2 C_P^2 \|u\|_{H^1(\Omega)} \|v\|_{H^1(\Omega)} \\
&\leq \beta^2 \alpha^2 C_P^2 \|u\|_{H_0^1(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)},
\end{aligned}$$

donde $\|\cdot\|_*$, $C_P > 0$, $\alpha > 0$ y $\beta > 0$, son como en (2.25). Por lo que

$$\left| \int_{\Omega} \lambda uv \right| \leq \Lambda \beta^2 \alpha^2 C_P^2 \|u\|_{H_0^1(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)}, \quad \forall (u, v) \in H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega). \quad (2.28)$$

Sustituyendo (2.28) y (2.27) en (2.26), se sigue que

$$|B(u, v)| \leq (K + \Lambda \beta^2 \alpha^2 C_P^2) \|u\|_{H_0^1(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)}, \quad \forall (u, v) \in H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega),$$

lo que prueba que B es continua.

f) La forma bilineal B es coerciva, ya que

$$B(v, v) = \int_{\Omega} k |\nabla v|^2 + \int_{\Omega} \lambda v^2 \geq \int_{\Omega} k_0 |\nabla v|^2 = k_0 \|v\|_{H_0^1(\Omega)}^2, \quad \forall v \in H_0^1(\Omega).$$

Como se satisfacen todas la hipótesis del teorema de Lax-Milgram 2.3.1, concluimos que el problema variacional 2.4.2, tiene una única solución u en $H_0^1(\Omega)$.

1

g) Notemos que la constante de coercividad es $k_0 > 0$, por lo que se sigue también del teorema de Lax-Milgram 2.3.1 y de la desigualdad (2.25) que

$$\begin{aligned} \|u\|_{H_0^1(\Omega)} &\leq \frac{1}{k_0} \sup \left\{ |\langle f, v \rangle| : v \in H_0^1(\Omega), \|v\|_{H_0^1(\Omega)} \leq 1 \right\} \\ &\leq \frac{1}{k_0} \sup \left\{ \beta\alpha C_P \|f\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_{H_0^1(\Omega)} : v \in H_0^1(\Omega), \|v\|_{H_0^1(\Omega)} \leq 1 \right\} \\ &\leq \frac{1}{k_0} (\beta\alpha C_P \|f\|_{L^2(\Omega)}) \\ &= \frac{C}{k_0} \|f\|_{L^2(\Omega)}, \end{aligned}$$

donde $C = \beta\alpha C_P > 0$. Esto muestra la dependencia continua de la solución u con respecto al dato f del problema variacional. También con esto se prueba la desigualdad (2.22).

h) Finalmente, como B es simétrica en $H_0^1(\Omega) \times H_0^1(\Omega)$, se sigue una vez más del teorema de Lax-Milgram 2.3.1 que la funcional $J : H_0^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$ por

$$J(v) = \frac{1}{2}B(v, v) - \langle f, v \rangle = \frac{1}{2} \int_{\Omega} k |\nabla v|^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} \lambda v^2 - \int_{\Omega} f v, \quad \forall v \in H_0^1(\Omega)$$

alcanza su mínimo en u , lo que prueba la ecuación (2.23) y concluye la demostración. \square

Una de las ventajas del método variacional en relación a otros métodos es que nos permite resolver EDP's en recintos muy generales [41, 42]. En el Capítulo 3 que sigue, aplicaremos la teoría vista en este capítulo, para estudiar la formulación variacional de nuestro problema de estudio formulado en el sistema (1.10) del Capítulo 1.

Capítulo 3

Discretización y formulación variacional del modelo de estudio

En este capítulo presentamos las condiciones iniciales y de frontera del modelo de estudio formulado en (1.10) del Capítulo 1. En particular, presentamos en la sección 3.4 resultados originales sobre la discretización y formulación variacional de dicho modelo, garantizando con ello la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución con respecto a los datos y parámetros del problema. Estos resultados fueron publicados por Esteban-López y Alavez-Ramírez (2020) [15] como requisito para presentar esta tesis.

3.1. Modelo adimensionalizado

El sistema (1.10) formulado en el Capítulo 1 es el siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot \left(\frac{\chi_0 k_1}{k_1 + c} n \nabla c \right) - \nabla \cdot (\rho_0 n \nabla f) \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= wn - \mu n f \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= -\lambda n c,\end{aligned}$$

donde

- $n = n(x, y, t)$ es la densidad de células endoteliales por unidad de área al tiempo $t > 0$.
- $c = c(x, y, t)$ es la concentración de una sustancia química difusible que liberan las células cancerosas cuando están cerca de su estado latente al tiempo $t > 0$, llamada factor de angiogénesis tumoral (TAF).
- $f = f(x, y, t)$ es la concentración de la fibronectina al tiempo $t > 0$.

Considerando una geometría bidimensional en la que las ecuaciones del modelo se mantienen en el dominio espacial cuadrado de lado L (un cuadrado de tejido corneal), $[0, L] \times [0, L]$ (ver figura 3.1(a)), se reescala la distancia del vaso parental al tumor con $\tilde{x} = \frac{x}{L}$ y $\tilde{y} = \frac{y}{L}$, con lo cual el vaso parental permanece en el límite $x = 0$ y el tumor en el límite $x = 1$ (ver figura 3.1, (b)) [15].

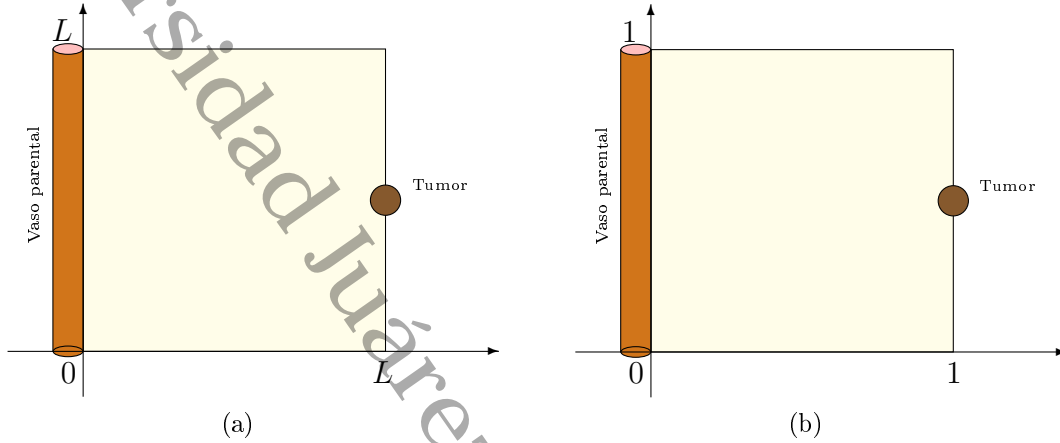


Figura 3.1: (a) Dominio espacial cuadrado de lado L . (b) Dominio espacial del sistema (3.2) adimensionalizado.

Adimensionalizando el tiempo con

$$\tau = \frac{L^2}{D_c},$$

donde D_c es el coeficiente de difusión del TAF; la densidad de células endoteliales con n_0 y la concentración de TAF y fibronectina con c_0 y f_0 , respectivamente, donde n_0 , c_0 y f_0 son variables de referencia apropiadas. Haciendo el cambio de variables

$$\tilde{c} = \frac{c}{c_0}, \quad \tilde{f} = \frac{f}{f_0}, \quad \tilde{n} = \frac{n}{n_0}, \quad \tilde{t} = \frac{t}{\tau}; \tag{3.1}$$

se obtiene el siguiente sistema adimensionalizado:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} &= D \nabla^2 \tilde{n} - \nabla \cdot \left(\frac{\chi}{1 + \alpha \tilde{c}} \tilde{n} \nabla \tilde{c} \right) - \nabla \cdot \left(\rho \tilde{n} \nabla \tilde{f} \right) \\ \frac{\partial \tilde{f}}{\partial \tilde{t}} &= \beta \tilde{n} - \gamma \tilde{n} \tilde{f} \\ \frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} &= -\eta \tilde{n} \tilde{c}, \end{aligned} \right\} \tag{3.2}$$

donde

$$D = \frac{D_n}{D_c}, \quad \chi = \frac{\chi_0 c_0}{D_c}, \quad \alpha = \frac{c_0}{k_1}, \quad \rho = \frac{\rho_0 f_0}{D_c}, \quad \beta = \frac{\omega L^2 n_0}{f_0 D_c}, \quad \gamma = \frac{\mu L^2 n_0}{D_c}, \quad \eta = \frac{\lambda L^2 n_0}{D_c}.$$

El modelo adimensionalizado (3.2) con condiciones iniciales, parámetros y condiciones de contorno apropiadas, que se describen en la secciones 3.2 y 3.3, es el que usaremos para simular la migración (evolución) de las células endoteliales hacia la fuente de la señal tumoral. Es muy importante notar que solamente la primera ecuación del sistema (3.2), es la que contiene derivadas parciales espaciales de segundo orden, mientras que la segunda y tercera ecuación solo contienen la primera derivada en el tiempo. Así que al discretizar dicho sistema con respecto al tiempo t , dará lugar a un sistema de ecuaciones diferenciales parciales algebraicas, [15].

3.2. Condiciones iniciales y parámetros

Siempre que sea posible, usaremos valores para casi todos los parámetros los cuales ya han sido estimados a partir de datos experimentales reportados en la literatura. Presentamos a continuación una tabla que describe el rango de valores de los parámetros de acuerdo a dicha literatura. Como se verá más adelante, estos datos los usaremos para generar simulaciones numéricas.

Parámetros	Rango de valores	Unidades	Referencias
L	[1, 2]	mm	[20, 37]
	2	mm	[54]
D_n	$[2 \times 10^{-9}, 10^{-8}]$	cm^2s^{-1}	[48, 55]
	10^{-10}	cm^2s^{-1}	[5]
χ_0	2600	$\text{cm}^2\text{s}^{-1}\text{mol}^{-1}$	[55]
c_0	10^{-10}	mol	[55]
ρ_0	2600	$\text{cm}^2\text{s}^{-1}\text{mol}^{-1}$	[2]
f_0	10^{-10}	mol	[57]
D_c	$[5 \times 10^{-7}, 5.9 \times 10^{-6}]$	cm^2s^{-1}	[52, 5]
	2.9×10^{-7}	cm^2s^{-1}	[2]
k_1	0.6×10^{-3}	mol	[30]
ω, μ, λ	No disponibles	-	-

Tabla 3.1: Rango de valores para parámetros usados en la literatura.

Los valores adimensionales usados por Anderson y Chaplain (1998) [2], se muestran en la tabla 3.2. Los valores de la tabla 3.2 son los que se usarían para realizar la simulaciones numéricas del sistema (3.2).

Veamos a continuación las condiciones iniciales, para ello, sea $\Omega = (0, 1) \times (0, 1)$ el dominio espacial del sistema (3.2) y Γ la frontera de Ω .

3.2.1. Condición inicial de sustancias TAF

El primer evento de angiogénesis inducida por tumor es la secreción de TAF por las células tumorales. El TAF luego se difunde en la matriz extracelular y se establece

Parámetros	Valores	Parámetros	Valores
D	0.00035	ρ	0.34
χ	0.38	τ	1.5
η	0.1	β	0.05
γ	0.1	α	0.6

Tabla 3.2: Valores de parámetros adimensionalizados usados en [2].

un gradiente de concentración entre el tumor y el vaso progenitor ([2] citado en [15]). Para aproximar una fila de células tumorales (o un implante circular grande) los autores Anderson y Chaplain (1998) [2] consideran un campo de concentración inicial de TAF de la forma:

$$c(x, y, 0) = e^{-\frac{(1-x)^2}{\epsilon_1}}, \quad (x, y) \in \Omega,$$

donde ϵ_1 es una constante positiva. En particular, se consideró $\epsilon_1 = 0.45$, para generar la gráfica que se muestra en la figura 3.2.

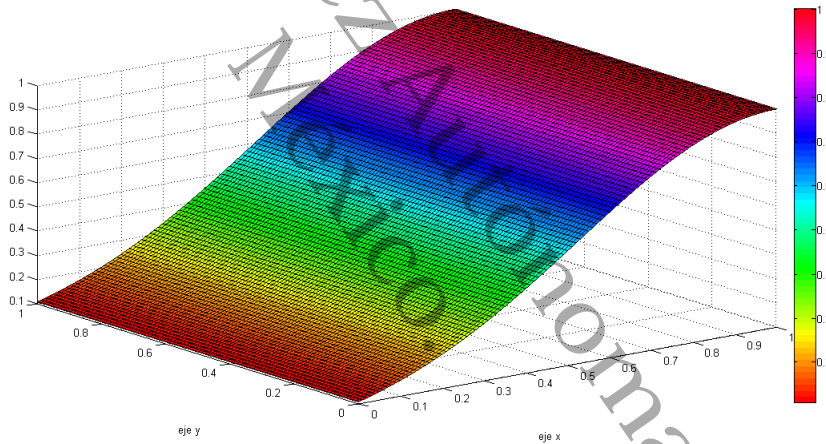


Figura 3.2: Concentración inicial $c(x, y, 0) = e^{-\frac{(1-x)^2}{\epsilon_1}}$ de TAF, la cual tiene una concentración inicial alta en el lado del tumor ($x = 1$) y una concentración baja en el vaso parental ($x = 0$); $\epsilon_1 = 0.45$, [2].

3.2.2. Condición inicial de la fibronectina

Una vez que las células endoteliales han sido activadas por el TAF, degradan la lámina basal del vaso principal. Este daño inicial resulta en una mayor capacidad de permeabilidad del vaso que permite que la fibronectina plasmática de la sangre se escape del vaso parental y se difunda en el tejido corneal. Posteriormente, esta fibronectina plasmática se une a la matriz extracelular del tejido corneal, creando una alta concentración inicial de fibronectina en y alrededor del buque matriz ([2] citado

en [15]). Los autores Anderson y Chaplain (1998) [2], toman el perfil de concentración inicial de fibronectina en la matriz extracelular de la forma:

$$f(x, y, 0) = ke^{-\frac{x^2}{\epsilon_2}}, \quad (x, y) \in \Omega,$$

donde $k < 1$ y ϵ_2 son constantes positivas.

En este caso, también se consideró $\epsilon_2 = 0.45$ y $k = 0.75$, para generar la gráfica que se muestra en la figura 3.3.

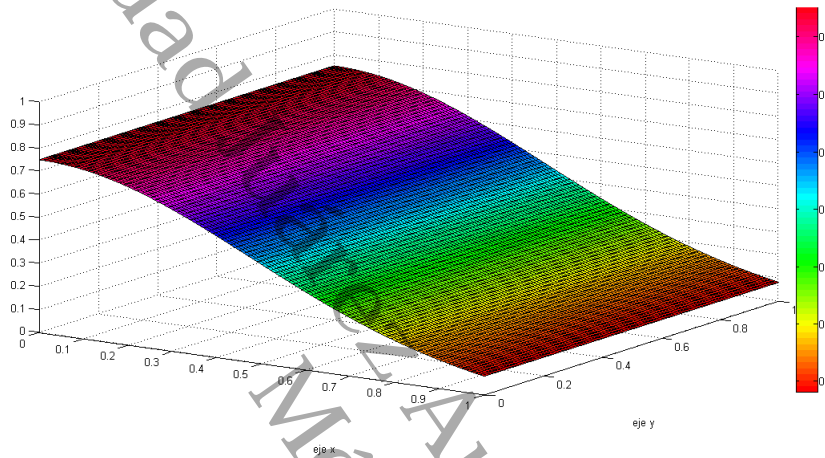


Figura 3.3: Concentración inicial $f(x, y, 0) = ke^{-\frac{x^2}{\epsilon_2}}$ de la fibronectina, la cual muestra una concentración inicial alta en el lado del vaso parental ($x = 0$) y una concentración baja en el lado del tumor ($x = 1$), donde $\epsilon_2 = 0.45$ y $k = 0.75$ [2].

3.2.3. Condición inicial de las células endoteliales

Una vez que el TAF ha alcanzado el vaso sanguíneo principal, las células endoteliales dentro del vaso se forman en grupos de células que finalmente se convierten en brotes. Para simplificar, supondremos que inicialmente se forman tres grupos a lo largo del eje y ($0 \leq y \leq 1$) en $x \approx 0$, con el tumor localizado en $(1, \frac{1}{2})$ y el vaso progenitor de las células endoteliales también en el eje y ($0 \leq y \leq 1, x = 0$) ([2] citado en [15]). La gráfica de la condición inicial de las células endoteliales dados por Anderson y Chaplain (1998) [2], es similar a la gráfica que se muestra en la figura 3.4. Esta gráfica tiene tres picos discretos y se generó con la función:

$$n(x, y, 0) = \begin{cases} e^{-\frac{x^2}{\epsilon_3}} \text{sen}^2(7\pi y) & \text{si } 0.15 \leq y \leq 0.28, \quad 0.43 \leq y \leq 0.58, \\ & 0.72 \leq y \leq 0.85 \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (3.3)$$

Con el parámetro $\epsilon_3 > 0$, en particular, $\epsilon_3 = 0.001$ para generar la gráfica que se muestra en la figura 3.4.

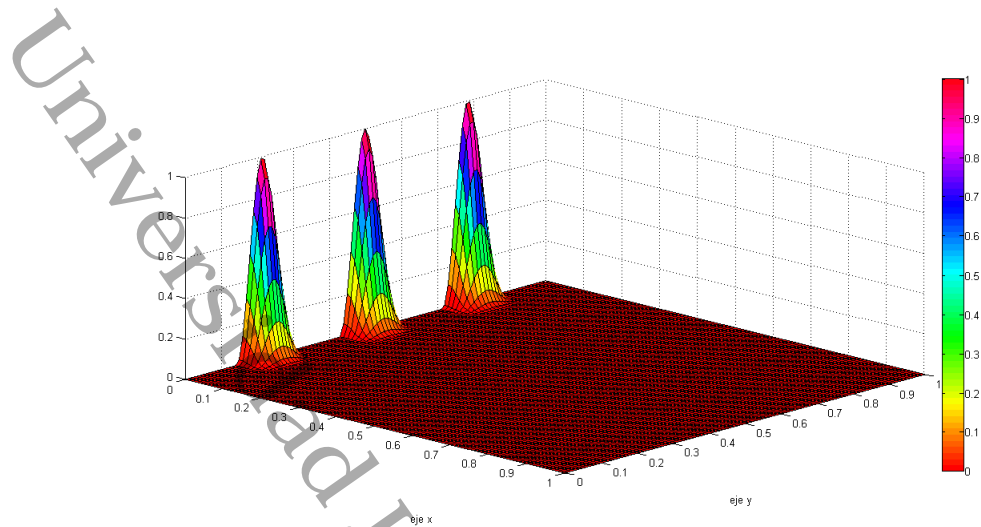


Figura 3.4: Condición inicial de las células endoteliales $n(x, y, 0)$ dado en (3.3), representando las tres regiones iniciales de crecimiento de brotes capilares, [2].

3.3. Condiciones de frontera

Veamos ahora las condiciones de contorno que se deben satisfacer en la frontera Γ de Ω , para que se pueda plantear el problema de existencia, unicidad y dependencia continua de los datos del problema de la solución del sistema (1.10) o (3.2) [15]. Recordemos que

$$\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 < x < 1, 0 < y < 1\} \quad \text{y} \quad \Gamma = \partial\Omega.$$

Descomponemos la frontera Γ como $\Gamma = \bigcup_{m=1}^4 \Gamma_m$, donde

$$\begin{aligned} \Gamma_1 &= \{(x, y) \in \Gamma : 0 \leq x < 1, y = 0\} \\ \Gamma_2 &= \{(x, y) \in \Gamma : x = 1, 0 \leq y < 1\} \\ \Gamma_3 &= \{(x, y) \in \Gamma : 0 < x \leq 1, y = 1\} \\ \Gamma_4 &= \{(x, y) \in \Gamma : x = 0, 0 < y \leq 1\}, \end{aligned}$$

como se observa en la figura 3.5.

Se supone que el tumor está implantado en la región $(x - 1)^2 + (y - \frac{1}{2})^2 \leq 0.1$ y el vaso parental está localizado en la frontera $x = 0$, como también se muestra en la figura 3.5. Algunos autores como Anderson y Chaplain (1998) [2], proponen para el sistema (1.10) una condición de no flujo en la frontera Γ de la forma

$$\zeta \cdot (-D_n \nabla n + n [\chi(c) \nabla c + \rho_0 \nabla f]) = 0,$$

donde ζ es el vector normal unitario exterior a la frontera Γ y $\chi(c) = \chi_0 k_1 / (k_1 + c)$. En otras referencias como la de Orme y Chaplain (1997) [38], consideran condiciones de frontera mixta. Por ejemplo, una vez que el proceso de angiogénesis ha comenzado, es decir, la membrana basal del vaso parental se rompe para formar brotes (en

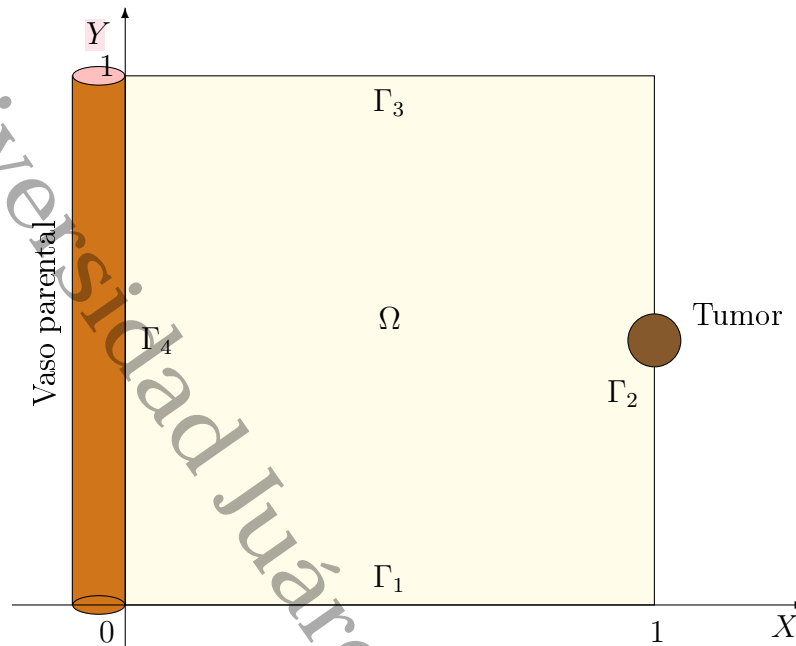


Figura 3.5: Dominio Ω y sus fronteras Γ_i , $1 \leq i \leq 4$.

este caso se consideran tres brotes, ver figura 3.4), y como se concentra la atención exclusivamente en las células endoteliales que están cerca del brote, ya que éstas son las que emigran hacia el tumor, entonces se puede suponer que la densidad inicial de las células endoteliales es $n(0, y, t) = 1$ en Γ_4 y condiciones de flujo cero en las demás fronteras, es decir, $\frac{\partial n}{\partial x}(1, y, t) = 0$ en Γ_2 , $\frac{\partial n}{\partial y}(x, 0, t) = 0$ en Γ_1 y $\frac{\partial n}{\partial y}(x, 1, t) = 0$ en Γ_3 , ya que como lo indican Paweletz y Knierim (1989) [39], las células endoteliales no cruzan la membrana basal en ninguna otra parte [15].

Por otro lado, ya que el TAF está siendo secretado por el tumor, su concentración permanece constante en ese punto y decae en cero en el vaso parental, por lo tanto, se consideran las condiciones de frontera: $c(1, y, t) = 1$ en Γ_2 , $c(0, y, t) = 0$ en Γ_4 , $\frac{\partial c}{\partial y}(x, 0, t) = 0$ en Γ_1 y $\frac{\partial c}{\partial y}(x, 1, t) = 0$ en Γ_3 , [15].

Análogamente, para la concentración de fibronectina, ya que las células endoteliales liberan fibronectina, por lo que las condiciones de frontera para este caso serán: $f(0, y, t) = 1$ en Γ_4 , $\frac{\partial f}{\partial x}(1, y, t) = 0$ en Γ_2 , $\frac{\partial f}{\partial y}(x, 0, t) = 0$ en Γ_1 y $\frac{\partial f}{\partial y}(x, 1, t) = 0$ en Γ_3 , [15].

3.4. Discretización en el tiempo y formulación variacional del modelo adimensionalizado

Discretizamos las derivadas parciales que aparecen en el lado izquierdo del sistema adimensionalizado (3.2), usando un esquema progresivo para aproximar las derivadas parciales con respecto al tiempo t . Para simplificar notaciones, escribiremos n , f y c en lugar de \tilde{n} , \tilde{f} y \tilde{c} , respectivamente, teniendo siempre en cuenta las relaciones dadas en (3.1) [15]. Así tenemos por ejemplo,

$$\frac{n(x, y, t + \Delta t) - n(x, y, t)}{\Delta t} \cong \frac{\partial n(x, y, t)}{\partial t}, \quad \Delta t \neq 0.$$

Consideramos un intervalo de tiempo $[0, T]$, N entero positivo, $\Delta t = T/N$ y puntos $t_k = k\Delta t$, $k = 0, 1, \dots, N$; y denotemos por $n^k = n(x, y, t_k)$, la primera ecuación del sistema (3.2) se puede discretizar en el tiempo como

$$\begin{aligned} \frac{n^k - n^{k-1}}{\Delta t} &= D\nabla^2 n^k - \nabla \cdot \left(\frac{\chi}{1 + \alpha c^{k-1}} n^{k-1} \nabla c^{k-1} \right) - \nabla \cdot (\rho n^{k-1} \nabla f^{k-1}), \\ n^k - \Delta t D\nabla^2 n^k &= n^{k-1} - \Delta t \nabla \cdot \left(\frac{\chi}{1 + \alpha c^{k-1}} n^{k-1} \nabla c^{k-1} \right) - \Delta t \nabla \cdot (\rho n^{k-1} \nabla f^{k-1}). \end{aligned} \quad (3.4)$$

Si hacemos $r = \Delta t D$, $u = n^k$, y

$$F = n^{k-1} - \Delta t \nabla \cdot \left(\frac{\chi}{1 + \alpha c^{k-1}} n^{k-1} \nabla c^{k-1} \right) - \Delta t \nabla \cdot (\rho n^{k-1} \nabla f^{k-1}),$$

la ecuación (3.4) toma la forma

$$-r\nabla^2 u + u = F, \quad (3.5)$$

que es un caso especial de (2.16) con la condición de frontera tipo Dirichlet. En tal caso, el problema de EDP's asociado a nuestro problema de estudio se plantea como sigue:

Problema 3.4.1 (Problema de Dirichlet, [15]). Sea $F : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ continua y $r > 0$, determinar $u \in C^2(\Omega)$ y continua en $\bar{\Omega}$ tal que

$$\begin{aligned} -r\nabla^2 u + u &= F & \text{en } \Omega \\ u &= 0 & \text{sobre } \Gamma. \end{aligned}$$

La formulación variacional o débil correspondiente, se formula como sigue:

Problema 3.4.2 (Problema variacional, [15]). Sea $F \in L^2(\Omega)$ y $r > 0$, determinar $u \in H_0^1(\Omega)$ tal que

$$r \int_{\Omega} \nabla u \cdot \nabla v + \int_{\Omega} uv = \int_{\Omega} Fv, \quad \forall v \in H_0^1(\Omega).$$

Como ya se dijo al final de la sección 2.4 del Capítulo 2, la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución débil u con respecto a F del problema variacional 3.4.2, se obtienen como consecuencia del teorema de Lax-Milgram 2.3.1.

3.4.1. Formulación variacional del problema mixto

Lo observado en la sección 3.3, sugiere estudiar un problema mixto en lugar de solo estudiar el problema de Dirichlet. Para ello, dividimos la frontera Γ de Ω en dos partes disjuntas, es decir, $\Gamma = \Gamma_D \cup \Gamma_N$ con $\Gamma_D \cap \Gamma_N = \emptyset$ [15]. El problema mixto lo formulamos como sigue:

Problema 3.4.3 (Problema mixto, [15]). Sean $F : \bar{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$, $g : \bar{\Gamma}_D \rightarrow \mathbb{R}$ y $h : \bar{\Gamma}_N \rightarrow \mathbb{R}$ continuas y $r > 0$, determinar $u \in C^2(\Omega)$ y continua en $\bar{\Omega}$ tal que

$$\left. \begin{aligned} -r\nabla^2 u + u &= F && \text{en } \Omega \\ u &= g && \text{sobre } \Gamma_D \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} &= h && \text{sobre } \Gamma_N \end{aligned} \right\}, \tag{3.6}$$

donde \mathbf{n} es el vector normal exterior unitario sobre la frontera Γ_N .

Una forma de estudiar el problema mixto no homogéneo 3.4.3 es transformándolo en un problema equivalente que sea de tipo Dirichlet homogéneo sobre Γ_D , mediante un cambio de variable apropiado (véase [27, 45] citados en [15]). Para ello, notemos que si $u \in H^1(\Omega)$, el teorema de la traza 2.2.1 garantiza que existe un mapeo $\gamma_0 : H^1(\Omega) \rightarrow L^2(\Omega)$ tal que $\gamma_0(u) = u|_{\Gamma_D}$. Más explícitamente, el rango de γ_0 es el espacio $H^{1/2}(\Gamma_D)$. Así, podemos suponer que $g \in H^{1/2}(\Gamma_D)$. Así que de nuevo por el teorema de la traza 2.2.1, existe $\hat{g} \in H^1(\Omega)$ tal que

$$\hat{g}|_{\Gamma_D} = \gamma_0(\hat{g}) = g.$$

Proponemos el cambio de variable

$$w = u - \hat{g}. \tag{3.7}$$

Transformemos ahora la primera y tercera ecuación de (3.6) en términos de w :

$$F = -r\nabla^2 u + u = -r\nabla^2 w - r\nabla^2 \hat{g} + w + \hat{g},$$

de donde

$$-r\nabla^2 w + w = \hat{F}, \quad \hat{F} = F + r\nabla^2 \hat{g} - \hat{g}. \tag{3.8}$$

Y

$$h = \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = (\nabla u) \cdot \mathbf{n} = (\nabla w) \cdot \mathbf{n} + (\nabla \hat{g}) \cdot \mathbf{n} = \frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} + \frac{\partial \hat{g}}{\partial \mathbf{n}},$$

de donde

$$\frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} = \hat{h}, \quad \hat{h} = h - \frac{\partial \hat{g}}{\partial \mathbf{n}}. \tag{3.9}$$

Así, bajo el cambio de variable (3.7) y teniendo en cuenta (3.8) y (3.9), el problema 3.4.3 será equivalente al problema:

Problema 3.4.4 (Problema mixto homogéneo, [15]). Sean $\widehat{F} : \overline{\Omega} \rightarrow \mathbb{R}$ y $\widehat{h} : \overline{\Gamma}_N \rightarrow \mathbb{R}$ continuas y $r > 0$, determinar $w \in C^2(\Omega)$ y continua en $\overline{\Omega}$ tal que

$$\left. \begin{aligned} -r\nabla^2 w + w &= \widehat{F} && \text{en } \Omega \\ w &= 0 && \text{sobre } \Gamma_D \\ \frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} &= \widehat{h} && \text{sobre } \Gamma_N. \end{aligned} \right\} \quad (3.10)$$

Para realizar la formulación variacional del problema mixto homogéneo, las condiciones de frontera sugieren de manera natural buscar soluciones débiles en el espacio de Sobolev

$$V = H_{0,\Gamma_D}^1(\Omega) = \{v \in H^1(\Omega) : v = 0 \text{ sobre } \Gamma_D\}.$$

Puesto que se satisface la desigualdad de Poincaré (teorema 2.2.3) en V , V es un espacio de Hilbert con la norma

$$\|v\|_V = \left(\int_{\Omega} |\nabla v|^2 \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\sum_{i=1}^2 \int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial x_i} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad v \in V. \quad (3.11)$$

Multiplicando ambos lados de la primera ecuación de (3.10) por una función de prueba $v \in V$:

$$-r(\nabla^2 w)v + wv = \widehat{F}v$$

Integrando sobre Ω :

$$-r \int_{\Omega} (\nabla^2 w)v + \int_{\Omega} wv = \int_{\Omega} \widehat{F}v. \quad (3.12)$$

Puesto que

$$(\nabla^2 w)v = v \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + v \frac{\partial^2 w}{\partial y^2}. \quad (3.13)$$

Entonces, bajo el supuesto que Ω satisface las hipótesis del teorema de Green 2.2.2, se sigue que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} v \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} &= \int_{\Gamma} v \left. \frac{\partial w}{\partial x} \right|_{\Gamma} n_1 - \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial w}{\partial x} \\ &= \int_{\Gamma_D} v \left. \frac{\partial w}{\partial x} \right|_{\Gamma_D} n_1 + \int_{\Gamma_N} v \left. \frac{\partial w}{\partial x} \right|_{\Gamma_N} n_1 - \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial w}{\partial x}, \end{aligned}$$

de donde

$$\int_{\Omega} v \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} = \int_{\Gamma_N} v \frac{\partial w}{\partial(n_1, 0)} - \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial w}{\partial x}. \quad (3.14)$$

Similarmente,

$$\int_{\Omega} v \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} = \int_{\Gamma_N} v \frac{\partial w}{\partial(0, n_2)} - \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial y} \frac{\partial w}{\partial y}. \quad (3.15)$$

Tomando $\mathbf{n} = (n_1, n_2)$ que es el vector normal exterior unitario a la frontera Γ_N e integrando (3.13) sobre Ω , y teniendo en cuenta (3.14) y (3.15), obtenemos

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} (\nabla^2 w) v &= \int_{\Gamma_N} v \left[\frac{\partial w}{\partial(n_1, 0)} + \frac{\partial w}{\partial(0, n_2)} \right] - \int_{\Omega} \left[\frac{\partial v}{\partial x} \frac{\partial w}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} \frac{\partial w}{\partial y} \right] \\ &= \int_{\Gamma_N} v \frac{\partial w}{\partial \mathbf{n}} - \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v \\ &= \int_{\Gamma_N} v \hat{h} - \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v. \end{aligned} \quad (3.16)$$

Sustituyendo (3.16) en (3.12) y agrupando términos, resulta

$$r \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega} wv = r \int_{\Gamma_N} \hat{h}v + \int_{\Omega} \hat{F}v.$$

Por lo tanto, la formulación variacional o débil del problema mixto homogéneo se formula como sigue [15]:

Problema 3.4.5 (Problema variacional mixto homogéneo, [15]). Sean $\hat{F} \in L^2(\Omega)$, $\hat{h} \in L^2(\Gamma_N)$ y $r > 0$, determinar $w \in V$ tal que

$$r \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega} wv = r \int_{\Gamma_N} \hat{h}v + \int_{\Omega} \hat{F}v, \quad \forall v \in V. \quad (3.17)$$

La existencia, unicidad y dependencia continua de la solución con respecto a los datos y parámetros del problema variacional mixto homogéneo, lo damos en el siguiente teorema vía el teorema de Lax-Milgram 2.3.1 [15].

Teorema 3.4.1 (Existencia y unicidad, [15]). Sea Ω un conjunto abierto y acotado de clase C^2 en \mathbb{R}^2 con frontera $\Gamma = \Gamma_D \cup \Gamma_N$, $\Gamma_D \cap \Gamma_N = \emptyset$. Si $\hat{F} \in L^2(\Omega)$, $\hat{h} \in L^2(\Gamma_N)$ y $r > 0$, entonces el problema variacional mixto homogéneo 3.4.5 tiene una única solución $w \in V$. Además, existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|w\|_V \leq \frac{C}{r} \left(\|\hat{F}\|_{L^2(\Omega)} + \|\hat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} \right). \quad (3.18)$$

Más aún, el funcional

$$J(v) = \frac{r}{2} \int_{\Omega} |\nabla v|^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} v^2 - r \int_{\Gamma_N} \hat{h}v - \int_{\Omega} \hat{F}v, \quad \forall v \in V \quad (3.19)$$

alcanza su mínimo en w .

Demostración. Con el propósito de aplicar el teorema de Lax-Milgram 2.3.1, definimos:

$$B(w, v) = r \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v + \int_{\Omega} wv, \quad \forall (w, v) \in V \times V.$$

Y

$$\langle \mathcal{F}, v \rangle = r \int_{\Gamma_N} \widehat{h}v + \int_{\Omega} \widehat{F}v, \quad \forall v \in V.$$

El objetivo es determinar $w \in V$ tal que

$$B(w, v) = \langle \mathcal{F}, v \rangle, \quad \forall v \in V.$$

a) Es claro que \mathcal{F} es un funcional lineal en V .

b) Veamos que \mathcal{F} es continua en V . Aplicando primero la desigualdad de Schwarz para integrales (véase página 63 de [47]), luego el teorema de la traza 2.2.1 y finalmente la desigualdad de Poincaré 2.2.3, obtenemos:

$$\begin{aligned} |\langle \mathcal{F}, v \rangle| &\leq r \left| \int_{\Gamma_N} \widehat{h}v \right| + \left| \int_{\Omega} \widehat{F}v \right| \\ &\leq r \left(\int_{\Gamma_N} \widehat{h}^2 \right)^{\frac{1}{2}} \left(\int_{\Gamma_N} v^2 \right)^{\frac{1}{2}} + \left(\int_{\Omega} \widehat{F}^2 \right)^{\frac{1}{2}} \left(\int_{\Omega} v^2 \right)^{\frac{1}{2}} \\ &= \|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} \|v\|_{L^2(\Gamma_N)} + \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_{L^2(\Omega)} \\ &\leq \|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} C_T \|v\|_{H^1(\Omega)} + \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} C_P \|v\|_*. \end{aligned} \tag{3.20}$$

La desigualdad de Poincaré en el teorema 2.2.3, garantiza que la norma $\|v\|_* = \sum_{i=1}^2 \|\frac{\partial v}{\partial x_i}\|_{L^2(\Omega)}$ es equivalente a la norma $\|\cdot\|_{H^1(\Omega)}$ en V . Así, existe $\alpha > 0$ tal que $\|v\|_* \leq \alpha \|v\|_{H^1(\Omega)}$ para todo $v \in V$. Por otro lado, la misma desigualdad de Poincaré (2.12), nos dice que las normas $\|\cdot\|_V$ y $\|\cdot\|_{H^1(\Omega)}$ son equivalentes, por lo que también existe $\beta > 0$ tal que $\|v\|_{H^1(\Omega)} \leq \beta \|v\|_V$ para todo $v \in V$. Concluimos de (3.20) que

$$\begin{aligned} |\langle \mathcal{F}, v \rangle| &\leq \beta C_T \|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} \|v\|_V + \beta \alpha C_P \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_V \\ &= M \|v\|_V \quad \forall v \in V, \end{aligned} \tag{3.21}$$

donde $M = \beta C_T \|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} + \beta \alpha C_P \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} > 0$, $C_T > 0$ es la constante de la traza y $C_P > 0$ es la constante de Poincaré. Por consiguiente, \mathcal{F} es continua en V .

c) También es directo verificar que B es una forma bilineal y simétrica sobre $V \times V$.

d) Veamos que B es continua. Notemos primero que

$$|B(w, v)| \leq r \left| \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v \right| + \left| \int_{\Omega} wv \right|. \tag{3.22}$$

Trabajemos con la primera integral. Aplicamos la desigualdad de Schwarz para integrales (véase página 63 de [47]), luego la desigualdad de Schwarz para n pares de

números reales o complejos (véase pág. 16 de [46]), tenemos:

$$\begin{aligned}
 \left| \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v \right| &\leq \left| \int_{\Omega} \frac{\partial w}{\partial x} \frac{\partial v}{\partial x} \right| + \left| \int_{\Omega} \frac{\partial w}{\partial y} \frac{\partial v}{\partial y} \right| \\
 &\leq \int_{\Omega} \left| \frac{\partial w}{\partial x} \right| \left| \frac{\partial v}{\partial x} \right| + \int_{\Omega} \left| \frac{\partial w}{\partial y} \right| \left| \frac{\partial v}{\partial y} \right| \\
 &\leq \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial w}{\partial x} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} + \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial w}{\partial y} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \left[\int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
 &\leq \left(\int_{\Omega} \left(\frac{\partial w}{\partial x} \right)^2 + \int_{\Omega} \left(\frac{\partial w}{\partial y} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \left(\int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 + \int_{\Omega} \left(\frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \\
 &= \|w\|_V \|v\|_V,
 \end{aligned}$$

de donde

$$\left| \int_{\Omega} \nabla w \cdot \nabla v \right| \leq \|w\|_V \|v\|_V, \quad \forall (w, v) \in V \times V. \quad (3.23)$$

Aplicando de nuevo la desigualdad de Schwarz para integrales y luego la desigualdad de Poincaré 2.2.3, a la segunda integral de (3.22), resulta

$$\begin{aligned}
 \left| \int_{\Omega} wv \right| &\leq \|w\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_{L^2(\Omega)} \\
 &\leq C_P^2 \|w\|_* \|v\|_* \\
 &\leq \alpha^2 C_P^2 \|w\|_{H^1(\Omega)} \|v\|_{H^1(\Omega)} \\
 &\leq \beta^2 \alpha^2 C_P^2 \|w\|_V \|v\|_V,
 \end{aligned} \quad (3.24)$$

donde $\|\cdot\|_*$, $C_P > 0$, $\alpha > 0$ y $\beta > 0$, son como en (3.21).

Sustituyendo (3.24) y (3.23) en (3.22), se sigue que

$$|B(w, v)| \leq (r + \beta^2 \alpha^2 C_P^2) \|w\|_V \|v\|_V, \quad \forall (w, v) \in V \times V,$$

lo que prueba que B es continua.

e) La forma bilineal B es coerciva ya que

$$B(v, v) = r \int_{\Omega} |\nabla v|^2 + \int_{\Omega} v^2 \geq r \int_{\Omega} |\nabla v|^2 = r \|v\|_V^2, \quad \forall v \in V.$$

Como se satisfacen todas la hipótesis del teorema de Lax-Milgram 2.3.1, concluimos que el problema variacional mixto homogéneo 3.4.5, tiene una única solución $w \in V$, [15].

f) Notemos que la constante de coercividad es $r > 0$, por lo que se sigue también del teorema de Lax-Milgram 2.3.1 y (3.21) que

$$\begin{aligned} \|w\|_V &\leq \frac{1}{r} \sup \{ |\langle \mathcal{F}, v \rangle| : v \in V, \|v\|_V \leq 1 \} \\ &\leq \frac{1}{r} \sup \left\{ \beta C_T \|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} \|v\|_V + \beta \alpha C_P \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} \|v\|_V : v \in V, \|v\|_V \leq 1 \right\} \\ &\leq \frac{1}{r} \left(\beta C_T \|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} + \beta \alpha C_P \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} \right) \\ &\leq \frac{C}{r} \left(\|\widehat{h}\|_{L^2(\Gamma_N)} + \|\widehat{F}\|_{L^2(\Omega)} \right), \end{aligned}$$

donde $C = \beta \max \{C_T, \alpha C_P\} > 0$. Esto muestra la dependencia continua de la solución w con respecto a los datos \widehat{F} , \widehat{h} y r del problema. También con esto se prueba la desigualdad (3.18).

g) Finalmente, como B es simétrica en $V \times V$, se sigue una vez más del teorema de Lax-Milgram 2.3.1 que la funcional $J: V \rightarrow \mathbb{R}$ por

$$J(v) = \frac{1}{2} B(v, v) - \langle \mathcal{F}, v \rangle = \frac{r}{2} \int_{\Omega} |\nabla v|^2 + \frac{1}{2} \int_{\Omega} v^2 - r \int_{\Gamma_N} \widehat{h} v - \int_{\Omega} \widehat{F} v, \quad \forall v \in V,$$

alcanza su mínimo en w , lo que prueba (3.19). □

3.4.2. Discretización en el tiempo de f y c

Ahora, discretizaremos con respecto al tiempo la segunda y tercera ecuación de (3.2). Las notaciones que usamos son similares a las que se utilizan en [25, 31, 62]. Consideremos dos casos:

Caso 1

Si discretizamos la segunda ecuación de (3.2) como

$$\frac{f^k - f^{k-1}}{\Delta t} = \beta n^{k-1} - \gamma n^{k-1} f^{k-1},$$

entonces

$$f^k = \Delta t \beta n^{k-1} + (1 - \Delta t \gamma n^{k-1}) f^{k-1}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (3.25)$$

Similarmente, obtenemos

$$c^k = (1 - \Delta t \eta n^{k-1}) c^{k-1}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (3.26)$$

Así, se sigue de (3.4), (3.25) y (3.26) que el sistema discretizado en el tiempo del sistema adimensionalizado (3.2) será:

$$\left. \begin{aligned} -\Delta t D \nabla^2 n^k + n^k &= F \\ f^k &= \Delta t \beta n^{k-1} + (1 - \Delta t \gamma n^{k-1}) f^{k-1} \\ c^k &= (1 - \Delta t \eta n^{k-1}) c^{k-1}, \end{aligned} \right\} \quad (3.27)$$

para todo $k = 1, 2, \dots, N$.

Bajo el supuesto de que son conocidos las condiciones iniciales n^0 , f^0 y c^0 , y que también son conocidos los parámetros D , χ , α , ρ , β , γ y η ; el sistema (3.27) nos facilita el cálculo de n^k , f^k y c^k para $k = 1, 2, \dots, N$. Es importante notar que n^k es la única incógnita cuyo valor se obtendrá, resolviendo por el método de elemento finito, la primera ecuación de (3.27) que es de la forma (3.5).

Caso 2

Ahora, si discretizamos la segunda ecuación de (3.2) como

$$\frac{f^k - f^{k-1}}{\Delta t} = \beta n^k - \gamma n^k f^k,$$

entonces

$$f^k = \frac{f^{k-1} + \Delta t \beta n^k}{1 + \Delta t \gamma n^k}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (3.28)$$

Similarmente, obtenemos

$$c^k = \frac{c^{k-1}}{1 + \Delta t \eta n^k}, \quad k = 1, 2, \dots, N. \quad (3.29)$$

Ahora, se sigue de (3.4), (3.28) y (3.29) que el sistema discretizado en el tiempo del sistema adimensionalizado (3.2) será:

$$\left. \begin{aligned} \Delta t D \nabla^2 n^k + n^k &= F \\ f^k &= \frac{f^{k-1} + \Delta t \beta n^k}{1 + \Delta t \gamma n^k} \\ c^k &= \frac{c^{k-1}}{1 + \Delta t \eta n^k}, \end{aligned} \right\} \quad (3.30)$$

para todo $k = 1, 2, \dots, N$.

En este caso, para calcular los valores de f^k y c^k se requerirá calcular primero el valor de n^k . Como en el caso 1, el valor de n^k se obtendrá resolviendo por el método de elemento finito, la primera ecuación de (3.30).

3.4.3. Evaluación de F

Usando notaciones similares a las de [25, 31, 62], evaluamos

$$F(x, y, t_{k-1}) = n^{k-1} - \Delta t \nabla \cdot \left(\frac{\chi}{1 + \alpha c^{k-1}} n^{k-1} \nabla c^{k-1} \right) - \Delta t \nabla \cdot (\rho n^{k-1} \nabla f^{k-1}), \quad (3.31)$$

donde

$$n^{k-1} = n(x, y, t_{k-1}), \quad c^{k-1} = c(x, y, t_{k-1}) \quad \text{y} \quad f^{k-1} = f(x, y, t_{k-1}).$$

Notemos que

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (n \nabla f) &= \nabla n \cdot \nabla f + n \nabla^2 f \\ &= \frac{\partial n}{\partial x} \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial n}{\partial y} \frac{\partial f}{\partial y} + n \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + n \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \end{aligned} \quad (3.32)$$

Y

$$\begin{aligned} \nabla \cdot \left(\frac{n \nabla c}{1 + \alpha c} \right) &= \nabla \cdot \left(\frac{n}{1 + \alpha c} \frac{\partial c}{\partial x}, \frac{n}{1 + \alpha c} \frac{\partial c}{\partial y} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{n}{1 + \alpha c} \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(\frac{n}{1 + \alpha c} \frac{\partial c}{\partial y} \right) \\ &= \frac{n}{1 + \alpha c} \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right) + \frac{1}{1 + \alpha c} \left(\frac{\partial n}{\partial x} \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{\partial n}{\partial y} \frac{\partial c}{\partial y} \right) - \\ &\quad \frac{\alpha n}{(1 + \alpha c)^2} \left[\left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial c}{\partial y} \right)^2 \right]. \end{aligned} \quad (3.33)$$

De (3.32) y (3.33) se sigue que F se puede escribir como:

$$\begin{aligned} F(x, y, t_{k-1}) &= n(x, y, t_{k-1}) - \frac{(\chi \Delta t) n(x, y, t_{k-1})}{1 + \alpha c(x, y, t_{k-1})} \left(\frac{\partial^2 c(x, y, t_{k-1})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c(x, y, t_{k-1})}{\partial y^2} \right) \\ &\quad - \frac{\chi \Delta t}{1 + \alpha c(x, y, t_{k-1})} \left(\frac{\partial n(x, y, t_{k-1})}{\partial x} \frac{\partial c(x, y, t_{k-1})}{\partial x} + \frac{\partial n(x, y, t_{k-1})}{\partial y} \frac{\partial c(x, y, t_{k-1})}{\partial y} \right) \\ &\quad + \frac{(\alpha \chi \Delta t) n(x, y, t_{k-1})}{(1 + \alpha c(x, y, t_{k-1}))^2} \left[\left(\frac{\partial c(x, y, t_{k-1})}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial c(x, y, t_{k-1})}{\partial y} \right)^2 \right] \\ &\quad - \rho \Delta t \left[\frac{\partial n(x, y, t_{k-1})}{\partial x} \frac{\partial f(x, y, t_{k-1})}{\partial x} + \frac{\partial n(x, y, t_{k-1})}{\partial y} \frac{\partial f(x, y, t_{k-1})}{\partial y} \right] \\ &\quad - (\rho \Delta t) n(x, y, t_{k-1}) \left[\frac{\partial^2 f(x, y, t_{k-1})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f(x, y, t_{k-1})}{\partial y^2} \right]. \end{aligned} \quad (3.34)$$

Así que para evaluar F en el punto (x, y, t_{k-1}) , hay necesidad de aproximar todas las derivadas parciales que aparecen en (3.34). Esto plantea la necesidad de usar el

mismo mallado que se use para calcular $n^k = n(x, y, t_k)$ por el método de elemento finito, para evaluar dichas derivadas parciales en el punto (x, y, t_{k-1}) . Como estamos interesados en analizar cómo afecta el tumor en un cuadrado de tejido corneal de lado $L > 0$, con el vaso principal ubicado a lo largo del lado izquierdo y el tumor ubicado en borde opuesto del cuadrado, como se muestra en la figura 3.5, al adimensionalizar las variables, se reduce a trabajar sobre el cuadrado unitario $\Omega \cup \Gamma$, donde $\Omega = (0, 1) \times (0, 1)$. Primero cubriremos la región $\Omega \cup \Gamma$ con una malla cuadrada $\Omega_h \cup \Gamma_h$ (véase figura 3.6) como sigue:

$$\Omega_h := \{(x_i, y_j) \mid i, j = 1, 2, \dots, M\},$$

$$\Gamma_h := \{(x_i, 0), (x_i, 1), (0, y_j), (1, y_j) \mid i, j = 0, 1, \dots, M + 1\},$$

donde

$$x_i = ih, \quad y_j = jh, \quad i, j = 0, 1, \dots, M + 1,$$

$$h := \frac{1}{M + 1}, \quad M \geq 1 \text{ entero.}$$

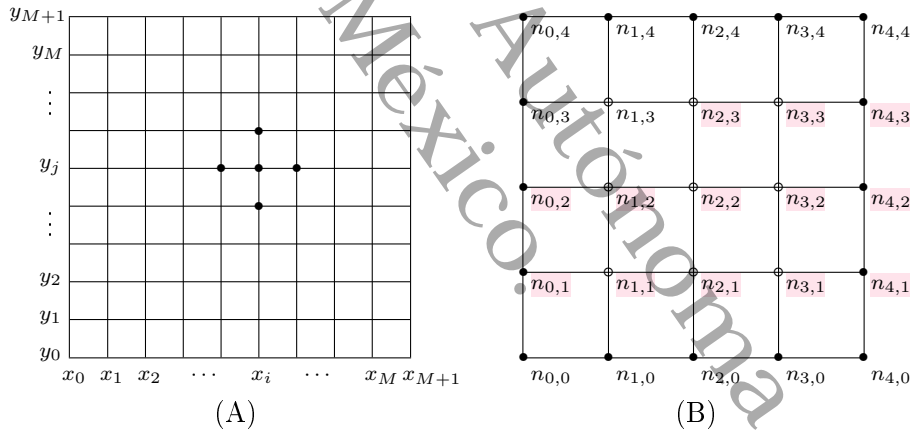


Figura 3.6: (A) malla cuadrangular $\Omega_h \cup \Gamma_h$. (B) valores de n conocidos en Γ_h y valores de n desconocidos en Ω_h para $N = 3$.

Aproximaremos la primera y segunda derivada por las fórmulas de diferencia central de segundo orden, dadas por

$$g'(x) = \frac{g(x + h) - g(x - h)}{2h} + O(h^2)$$

y

$$g''(x) = \frac{g(x + h) - 2g(x) + g(x - h)}{h^2} + O(h^2).$$

Así,

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} &= \frac{c(x+h, y, t_{k-1}) - 2c(x, y, t_{k-1}) + c(x-h, y, t_{k-1})}{h^2} \\ &\quad + \frac{c(x, y+h, t_{k-1}) - 2c(x, y, t_{k-1}) + c(x, y-h, t_{k-1})}{h^2} + O(h^2) \\ &= \frac{1}{h^2} [c(x-h, y, t_{k-1}) + c(x+h, y, t_{k-1}) + c(x, y-h, t_{k-1}) \\ &\quad + c(x, y+h, t_{k-1}) - 4c(x, y, t_{k-1})] + O(h^2). \end{aligned}$$

Si se abrevia

$$u_{i,j}^{k-1} := u(x_i, y_j, t_{k-1}), \quad i, j = 0, 1, \dots, M+1,$$

resulta que la segunda derivada $\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2}$ puede ser reemplazado en cada punto $(x_i, y_j) \in \Omega_h$ por el operador en diferencias:

$$\frac{c_{i-1,j}^{k-1} + c_{i+1,j}^{k-1} + c_{i,j-1}^{k-1} + c_{i,j+1}^{k-1} - 4c_{i,j}^{k-1}}{h^2} + \varepsilon_{ij}, \quad i, j = 1, 2, \dots, M \quad (3.35)$$

con un error de truncamiento ε_{ij} .

Por otro lado, siguiendo la notación de [31]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial x} \frac{\partial c}{\partial x} &= \frac{n(x+h, y, t_{k-1}) - n(x-h, y, t_{k-1})}{2h} \frac{c(x+h, y, t_{k-1}) - c(x-h, y, t_{k-1})}{2h} + O(h^2) \\ &= \frac{1}{4h^2} [n(x+h, y, t_{k-1})c(x+h, y, t_{k-1}) - n(x+h, y, t_{k-1})c(x-h, y, t_{k-1}) \\ &\quad - n(x-h, y, t_{k-1})c(x+h, y, t_{k-1}) + n(x-h, y, t_{k-1})c(x-h, y, t_{k-1})] + O(h^2), \end{aligned}$$

también se puede aproximar en cada punto $(x_i, y_j) \in \Omega_h$ por el operador en diferencias:

$$\frac{n_{i+1,j}^{k-1} c_{i+1,j}^{k-1} - n_{i+1,j}^{k-1} c_{i-1,j}^{k-1} - n_{i-1,j}^{k-1} c_{i+1,j}^{k-1} + n_{i-1,j}^{k-1} c_{i-1,j}^{k-1}}{4h^2} + \varepsilon_{ij}, \quad (3.36)$$

$i, j = 1, 2, \dots, M$.

Similarmente, siguiendo la notación de [62], tenemos que

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial c}{\partial y} \right)^2 &= \left(\frac{c(x, y+h, t_{k-1}) - c(x, y-h, t_{k-1})}{2h} + O(h^2) \right)^2 \\ &= \frac{1}{4h^2} [c^2(x, y+h, t_{k-1}) - 2c(x, y+h, t_{k-1})c(x, y-h, t_{k-1}) \\ &\quad + c^2(x, y-h, t_{k-1})] + O(h^2), \end{aligned}$$

que también puede ser aproximado en cada punto $(x_i, y_j) \in \Omega_h$ por el operador en diferencias:

$$\frac{(c_{i,j+1}^{k-1})^2 - 2c_{i,j+1}^{k-1}c_{i,j-1}^{k-1} + (c_{i,j-1}^{k-1})^2}{4h^2} + \varepsilon_{ij}, \quad i, j = 1, 2, \dots, M. \quad (3.37)$$

Si hacemos $F_{i,j}^{k-1} = F(x_i, y_j, t_{k-1})$, se sigue de (3.34)–(3.37) que

$$\begin{aligned}
F_{i,j}^{k-1} = & n_{i,j}^{k-1} - \frac{(\chi\Delta t)n_{i,j}^{k-1}}{1 + \alpha c_{i,j}^{k-1}} \left(\frac{c_{i-1,j}^{k-1} + c_{i+1,j}^{k-1} + c_{i,j-1}^{k-1} + c_{i,j+1}^{k-1} - 4c_{i,j}^{k-1}}{h^2} \right) \\
& - \frac{\chi\Delta t}{1 + \alpha c_{i,j}^{k-1}} \left(\frac{n_{i+1,j}^{k-1}c_{i+1,j}^{k-1} - n_{i+1,j}^{k-1}c_{i-1,j}^{k-1} - n_{i-1,j}^{k-1}c_{i+1,j}^{k-1} + n_{i-1,j}^{k-1}c_{i-1,j}^{k-1}}{4h^2} \right. \\
& \quad \left. + \frac{n_{i,j+1}^{k-1}c_{i,j+1}^{k-1} - n_{i,j+1}^{k-1}c_{i,j-1}^{k-1} - n_{i,j-1}^{k-1}c_{i,j+1}^{k-1} + n_{i,j-1}^{k-1}c_{i,j-1}^{k-1}}{4h^2} \right) \\
& + \frac{(\alpha\chi\Delta t)n_{i,j}^{k-1}}{(1 + \alpha c_{i,j}^{k-1})^2} \left[\frac{(c_{i+1,j}^{k-1})^2 - 2c_{i+1,j}^{k-1}c_{i-1,j}^{k-1} + (c_{i-1,j}^{k-1})^2}{4h^2} \right. \\
& \quad \left. + \frac{(c_{i,j+1}^{k-1})^2 - 2c_{i,j+1}^{k-1}c_{i,j-1}^{k-1} + (c_{i,j-1}^{k-1})^2}{4h^2} \right] \\
& - \rho\Delta t \left[\frac{n_{i+1,j}^{k-1}f_{i+1,j}^{k-1} - n_{i+1,j}^{k-1}f_{i-1,j}^{k-1} - n_{i-1,j}^{k-1}f_{i+1,j}^{k-1} + n_{i-1,j}^{k-1}f_{i-1,j}^{k-1}}{4h^2} \right. \\
& \quad \left. + \frac{n_{i,j+1}^{k-1}f_{i,j+1}^{k-1} - n_{i,j+1}^{k-1}f_{i,j-1}^{k-1} - n_{i,j-1}^{k-1}f_{i,j+1}^{k-1} + n_{i,j-1}^{k-1}f_{i,j-1}^{k-1}}{4h^2} \right] \\
& - (\rho\Delta t)n_{i,j}^{k-1} \left[\frac{f_{i-1,j}^{k-1} + f_{i+1,j}^{k-1} + f_{i,j-1}^{k-1} + f_{i,j+1}^{k-1} - 4f_{i,j}^{k-1}}{h^2} \right] + \varepsilon_{ij}. \quad (3.38)
\end{aligned}$$

Capítulo 4

Conclusiones

En este capítulo presentaremos las conclusiones más relevantes de la tesis, así como posibles proyectos que se pueden desarrollar en el futuro.

4.1. Conclusiones

El objetivo oncológico futuro es que la angiogénesis sea el blanco de fármacos para combatir el crecimiento de los vasos sanguíneos, para que estos no lleguen hasta el tumor y así, proporcionarles los nutrientes necesarios para crecer. Es así que este trabajo tuvo el propósito de analizar la consideración biológica y deducción matemática del modelo de estudio, propuesto por Anderson y Chaplain (1998) [2], que está formulado en (1.10) del Capítulo 1. Cuando un problema de valor inicial y condiciones de frontera modela matemáticamente una situación física, la existencia y unicidad de la solución es de suma importancia, pues, con seguridad se espera tener una solución debido a que físicamente algo debe suceder, el hecho de que en nuestro modelo las células endoteliales migren hacia el tumor. Por otra parte, se supone que la solución sea única, pues si repetimos el experimento en condiciones idénticas, cabe esperar los mismos resultados. Es por ello, que el principal propósito de este trabajo fue centrarnos en la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución débil del problema mixto no homogéneo 3.4.3 [15]. Para ello, se revisó el método variacional en el Capítulo 2, dando énfasis al teorema de la traza, teorema de Green, teorema de Poincaré y el teorema de Lax-Milgram. Dichos teoremas nos sirvieron de ayuda para aplicar el método variacional al problema de contorno de tipo elíptico en dos dimensiones, formulado en (2.16), con condiciones de frontera tipo Dirichlet, y probar la proposición 2.4.1, donde se garantiza la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución débil de (2.16) con respecto a los datos del problema.

Sin embargo, para analizar el modelo de estudio (3.2) se realizó la discretización en el tiempo mediante el método de diferencias finitas, que nos permitió transformar el problema de estudio, formado por tres ecuaciones en una sola ecuación diferencial parcial dada por (3.5). Posteriormente, se aplicó el método variacional al problema de

Dirichlet no homogéneo 3.4.1 de la ecuación (3.5), obteniendo la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución débil con respecto a datos del problema, [15]. Finalmente, la aportación relevante de la tesis consistió en la aplicación del método variacional para demostrar, en el teorema 3.4.1, la existencia, unicidad y dependencia continua de la solución débil del problema mixto no homogéneo 3.4.3 con respecto a los datos y parámetros del problema [15]. Así, dadas las ecuaciones del modelo, su solución puede permitir simular en una computadora la evolución de las células endoteliales que van hacia el tumor en el tiempo y en el espacio, lo que proporciona información sobre el crecimiento del tumor dando referencia clínica de gran utilidad para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

4.2. Trabajos a futuro

1. Programar y generar soluciones numéricas del sistema (3.27), mediante el método de elementos finitos.
2. Programar y generar soluciones numéricas del sistema (3.30), mediante el método de elementos finitos.
3. Comparar los resultados numéricos de ambos sistemas (3.27) y (3.30) con los resultados numéricos que se reportan en la literatura.
4. Desarrollar un modelo en el que se considere la inhibición de la angiogénesis mediante algún inhibidor que se menciona en la tabla 1.1.

Bibliografía

- [1] Aibar, S., et. al. (2008). *Manual de enfermería oncológica*. Instituto Nacional de Cáncer de Argentina.
- [2] Anderson, A.R.A. and Chaplain, M.A.J. (1998). Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, **60**, 857–900.
- [3] Armentano, D., Sequeira, E. (2016). *Introducción a la topología*. Centro de Matemática Facultad de Ciencias Universidad de la República, 15.
- [4] Bosman, F.T., and Stamenkovic, I. (2003). Functional structure and composition of the extracellular matrix. *The Journal of Pathology*, **200**(4), 423–428.
- [5] Bray, D. (1992). *Cell Movements*. New York: Garland Publishing.
- [6] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**(6), 394–424.
- [7] Chaplain, M.A.J. (2000). Mathematical Modelling of Angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology*, **50**, 37–51.
- [8] Chen, W. (2015). *Modelling of Tumor-induced Angiogenesis*. Doctoral thesis, Northumbria University.
- [9] Coleman, M.P. (2013). *An introduction to partial differential equations with MATLAB*. 2nd. Edition. USA: CRC Press.
- [10] Courant, R., John, F. (2004). *Introducción al Cálculo y al Análisis Matemático*, vol. 2. México: Editorial Limusa.
- [11] *Cáncer y tumores*. (2021, marzo 8). Recuperado (11/03/2023) de <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/2009/03/30/cancer-tumores-2843.html?amp>.

- [12] Czenky, A.M., Villagra-Torcomian, L. (2017). *Teorema de Lax-Milgram y aplicaciones al método de elementos finitos*. Buenos Aires: Universidad Nacional de Buenos Aires.
- [13] De la Garza, J.G. (2014). *El Cáncer*. Monterrey: La Ciencia a tu Alcance.
- [14] DeVita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (1999). *Cáncer: Principios y Práctica de Oncología*. Vol. 2, 5a. ed., 3075–3084. España: Editorial Médica Panamericana.
- [15] Esteban-López, A.K. y Alavez-Ramírez, J. (2020). Formulación variacional de un modelo continuo en EDP's de la angiogénesis inducida por tumor, *Boletín de la Sociedad Mexicana de Computación Científica y sus Aplicaciones*, **Año VI**(6), 6–15. URL https://www.scipedia.com/public/Lopez_Alavez_2021a.
- [16] Fakhrehani, E., and Toi, M. (2012). Tumor Angiogenesis: Pericytes and Maturation Are Not to Be Ignored. *Journal of Oncology*, 1–10.
- [17] Cáncer: Las células endoteliales regulan el desarrollo del cáncer. (s.f.). *Finlay revista de enfermedades no transmisibles*. Recuperado (11/03/2023) de <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/announcement/view/47>.
- [18] Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.*, **20**, 1182–1186.
- [19] Folkman, J. (1990). What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 4–6.
- [20] Gimbrone, M.A., Cotran, R.S., Leapman, S.B., Folkman, J. (1974). Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea. *J. Natln. Cancer Inst.*, **52**, 413–427.
- [21] Glowinski, R. (2003). *Numerical Methods for Fluids (Part 3): Finite Element Methods for Incompressible Viscous Flow*. Elsevier Science.
- [22] Graña, A. (2015). Breve evolución histórica del cáncer. *Carcinos*, **5**(1), 26–31.
- [23] Jiménez, L.F., Merchant, H. (2003). *Biología celular y molecular*. México: Pearson Educación.
- [24] Jiménez, L.F., Merchant, H. (2003). Matriz extracelular. En *Biología celular y molecular* (515–540). México: Pearson Educación.
- [25] Kaladze, T., Rogova, J., Tsamalashvili, L, Tsiklauri, M. (2005). First and Second Order Accurate Implicit Difference Schemes for the Numerical Resolution of the Generalized Charney-Obukhov and Hasegawa-Mima Equations. *Journal of Plasma Physics*, **40**(3), 1–5.

- [26] Keller, E.F., Segel, L.A. (1971). Model of chemotaxis. *J. Theor. Biol.*, **30**, 225–234.
- [27] Kesavan, S. (1989). *Topics in functional analysis and applications*. India: Wiley.
- [28] Kornblihtt, A.R., Pesce, C.G., Alonso, C.R., Cramer, P., Srebrow, A., Werbajh, S., and Muro, A.F. (1996). The fibronectin gene as a model for splicing and transcription studies. *The FASEB Journal*, **10**(2), 248–257.
- [29] Lang, S. (1993). *Real an Functional Analysis*. 3rd. ed. New Yor: Springer-Verlag.
- [30] Lapidus, I.R., Schiller, R. (1976). Model for the chemotactic response of a bacterial population. *Biophys. J.*, **16**, 779–789.
- [31] Mao, X. & Szpruch, L. (2013). Strong convergence rates for backward Euler-Maruyama method for non-linear dissipative-type stochastic differential equations with super-linear diffusion coefficients, *Stochastics: An International Journal of Probability and Stochastic Processes*, **85**(1), 144–171, DOI: 10.1080/17442508.2011.651213.
- [32] Marsden, J.E., Tromba, A.J. (1991). *Cálculo Vectorial*. E.U.A: Addison-Wesley Iberoamericana, 528–538.
- [33] Martínez, J.D., Herrera, L.A. (2006). Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología 1*, 83–96.
- [34] Megías, M., Molist, P., Pombal, M.A. (2022). Atlas de histología vegetal y animal. Recuperado (14/03/2023) de <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/endotelial.php>.
- [35] Murray, J. D. (2002). *Mathematical Biology I. An Introduction*. Interdisciplinary Applied Mathematics Vol. 17, 3rd. ed., New York, NY: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [36] Murray, J. D. (2003). *Mathematical biology II: spatial models and biomedical applications*. Interdisciplinary Applied Mathematics Vol. 18, 3rd. ed., New York, NY: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [37] Muthukkaruppan, V.R., Kubai, L., Auerbach, R. (1982). Tumor-induced neovascularization in the mouse eye. *J. Natl. Cancer Inst.*, **69**, 699–705.
- [38] Orme, M.E. and Chaplain, M.A.J. (1997). Two-dimensional models of tumor angiogenesis and anti-angiogenesis strategies. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, **14**, 189–205.
- [39] Paweletz, N. and Knierim, M. (1989). Tumor-related angiogenesis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **9**, 197–242.

- [40] Peralta, E., Sánchez, G.F. (1994). Ondas viajeras en ciencias químicobiológicas: motivación y trabajos pioneros. *Ciencias*, 71–83.
- [41] Periago, F. (2003). A first step towards variational methods in engineering. *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology*, **34**(4), 549–559. <https://doi.org/10.1080/0020739031000108565>.
- [42] Periago, F. (2003). *Modelización matemática y simulación numérica en ingeniería*. Notes of a Master Course (in Spanish). Available at the web site filemon.upct.es/~fperiago/apuntes_docencia/apuntes_curso_04.pdf.
- [43] Prudhomme, S., Cottreau, R. (2016). *An introduction to the finite element method*. Canada: École Polytechnique de Montreal.
- [44] Romero, M. (s.f). Estudio de un modelo matemático para la inhibición de angiogénesis en tumores secundarios. Tesis recuperado (10/03/2023) de <https://docplayer.es/5573781-Estudio-de-un-modelo-matematico-para-la-inhibicion-de-angiogenesis-en-tumores-secundarios-monica-romero-lopez.html>.
- [45] Reddy, J.N. (1986). *Applied Functional Analysis and Variational Methods in Engineering*. USA: McGraw-Hill.
- [46] Rudin, W. (1980). *Principios de Análisis Matemático*. 3rd. ed. México: McGraw-Hill.
- [47] Rudin, W. (1987). *Real and Complex Analysis*. 3rd. ed. USA: McGraw-Hill.
- [48] Rupnick, M.A., Stokes, C.L., Williams, S.K., Lauffenburger, D.A. (1988). Quantitative analysis of human microvessel endothelial cells using a linear under-agarose assay. *Lab. Invest.*, **59**, 363–372.
- [49] Saint-Raymond, X. (1991). *Elementary introduction to the theory of pseudodifferential operators*. USA: CRC Press.
- [50] Sánchez-Socarrás, V. (2001). Papel de la angiogénesis en el crecimiento tumoral. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, **20**(3), 223–230.
- [51] Serrano, J. (2001). La apoptosis (muerte celular programada). *Natura Medicatrix*, **19**(5), 234–240.
- [52] Sherratt, J.A., Murray, J.D. (1990). Models of epidermal wound healing. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, **B241**, 29–36.
- [53] Stéphanou, A., McDougall, S.R., Anderson, A.R.A. and Chaplain, M.A.J. (2005). Mathematical Modelling of Flow in 2D and 3D Vascular Networks: Applications to Anti-Angiogenesis and Chemotherapeutic Drug strategies. *Mathematical and computer Modelling*, **41**, 1137–1156.

- [54] Stokes, C.L., Lauffenburger, D.A. (1991). Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis. *J. Theor. Biol.*, **152**, 377–403.
- [55] Stokes, C.L., Rupnick, M.A., Williams, S.K., Lauffenburger, D.A. (1990). Chemotaxis of human microvessel endothelial cells in response to acidic fibroblast growth factor. *Lab. Invest.*, **63**, 657–668.
- [56] Taylor, A.E. and Lay, D.C. (1980). *Introduction to functional analysis*. 2nd. ed. USA: John Wiley.
- [57] Terranova, V.P., Difflorio, R., Lyall, R.M., Hic, S., Friesel, R., Maciag, T. (1985). Human endothelial cells are chemotactic to endothelial cell growth factor and heparin. *J. Cell Biol.*, **101**, 2330–2334.
- [58] Theocharis, A.D., Manou, D., Karamanos, N.K. (2019). The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *The FEBS Journal*, **286**, 2830–2869.
- [59] Theocharis, A.D., Skandalis, S.S., Gialeli, C., Karamanos, N.K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **97**, 7.
- [60] Torres, L.E., Triviño, J. E. (2007). *Problemas de frontera para la ecuación de Helmholtz* [Tesis de magister en matemáticas aplicadas, Universidad EAFIT]. Repositorio institucional de la Universidad EAFIT <https://repository.eafit.edu.co/handle/10784/151>.
- [61] Zapata, J., Ortiz, A.C. (2010). Uso de modelos matemáticos para la descripción del crecimiento de tumores cancerosos. *NOVA-Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, 140–147.
- [62] Zhang, H. & Yang, X. (2018). The BDF orthogonal spline collocation method for the two-dimensional evolution equation with memory, *International Journal of Computer Mathematics*, **95**(10), 2011–2025, DOI: 10.1080/00207160.2017.1347259.

Anexos

Códigos en MATLAB de las condiciones iniciales del modelo (1.10).

1. Código de la gráfica de la función de condición inicial del TAF.

```
1 % Este programa gráfica la función
2 % c(x,y,t), condición inicial TAF del Modelo
3 % Angiogénesis Inducida por Tumor.
4
5 figure(1)
6 k=0.75;
7 e1=0.45;
8 [x,y]=meshgrid(0:0.01:1);
9 C=exp(-((1-x).^2)./e1);
10 surf(x,y,C)
11 xlabel('eje x');
12 ylabel('eje y');
13 colormap hsv;
14 colorbar;
15
```

2. Código de la gráfica de la función de condición inicial de la fibronectina.

```
1 % Este programa gráfica la función
2 % f(x,y,t), condición inicial de fibronectina
3 % del Modelo Angiogénesis Inducida por Tumor.
4
5 figure(2)
6 k=0.75;
7 e2=0.45;
8 [x,y]=meshgrid(0:0.01:1);
9
10 f=k*exp(-(x.^2)./e2);
11 surf(x,y,f)
12 axis([0 1 0 1 0 1])
13 xlabel('eje x');
14 ylabel('eje y');
15 colormap hsv;
16 colorbar;
17
```

3. Código de la gráfica de la función de condición inicial de las células endoteliales (CEs).

```
1  clc
2  % Este programa gráfica dos figuras , la primera
3  % es la función de células endoteliales
4  % restringidas a tres brotes , y la segunda
5  % es la función de células endoteliales sin
6  % restricción .
7
8  a=0.15; b=0.28;
9  c=0.43; d=0.58;
10 e=0.72; f=0.85;
11 D=0.01;
12 X=0:D:1;
13 Y=0:D:1;
14 N=(X(end)-X(1))/D;
15 Z=zeros (N+1,N+1);
16 U=zeros (N+1,N+1);
17 V=zeros (N+1,N+1);
18
19 for i=1:N+1
20 X(i)
21 for j=1:N+1
22 Y(j)
23 if ( Y(j) >= a)&&(Y(j)<=b)
24 %& (0.45 <= Y <=0.55) & (0.75 <= Y <=0.85))
25 Z(i ,j)=exp(-(X(i).^2)/0.001) .* (sin(7*pi.*Y(j))).^2;
26 elseif (Y(j) >= c )&&(Y(j) <=d)
27 Z(i ,j)=exp(-(X(i).^2)/0.001) .* (sin(7*pi.*Y(j))).^2;
28 elseif (Y(j) >=e)&&(Y(j) <=f)
29 Z(i ,j)=exp(-(X(i).^2)/0.001) .* (sin(7*pi.*Y(j))).^2;
30 else
31 Z(i ,j)=0;
32 end
33 U(i ,j)=X(i);
34 V(i ,j)=Y(j);
35 end
36
37 end
38 figure (1)
39 U;
40 V;
41 Z;
42 surf (U,V,Z);
43 xlabel ('eje x');
44 ylabel ('eje y');
45 colormap hsv;
46 colorbar ;
47
48 figure (2)
49 [x,y]=meshgrid (0:0.01:1);
```

```
50 n=exp(-(x).^2/0.001).*(sin(7.*pi.*y)).^2;  
51 surf(x,y,n)  
52 xlabel('eje x');  
53 ylabel('eje y');  
54 colormap hsv;  
55 colorbar;  
56  
57
```

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Ana Kristhel Esteban López.pdf

 Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:579938932

Fecha de entrega

17 abr 2026, 3:40 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

17 abr 2026, 3:55 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Ana Kristhel Esteban López.pdf

Tamaño del archivo

3.6 MB

83 páginas

20.652 palabras

111.675 caracteres




16% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe



- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 15 palabras)
- ▶ Abstract

Fuentes principales

- 16%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad




N.º de alertas de integridad para revisión

-  **Caracteres reemplazados**
978 caracteres sospechosos en N.º de páginas
Las letras son intercambiadas por caracteres similares de otro alfabeto.
-  **Texto oculto**
13 caracteres sospechosos en N.º de páginas
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 16%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	www.scipedia.com	4%
2	Internet	1library.co	4%
3	Internet	smcca.org.mx	2%
4	Internet	ocw.bib.upct.es	<1%
5	Internet	mmegias.webs.uvigo.es	<1%
6	Internet	www.yumpu.com	<1%
7	Internet	gecousb.com.ve	<1%
8	Internet	mym.iimas.unam.mx	<1%
9	Internet	www.docsity.com	<1%
10	Publicación	Kaladze, T.. "First- and second-order accurate implicit difference schemes for the ...	<1%
11	Internet	es.slideshare.net	<1%

12	Internet	docplayer.es	<1%
13	Internet	www.coursehero.com	<1%
14	Internet	dspace.unitru.edu.pe	<1%
15	Internet	www.dmae.upct.es	<1%
16	Internet	www.revfinlay.sld.cu	<1%
17	Internet	www.scribd.com	<1%
18	Internet	math.ntnu.edu.tw	<1%
19	Internet	hdl.handle.net	<1%
20	Internet	static.s123-cdn-static-c.com	<1%
21	Publicación	Haixiang Zhang, Xuehua Yang. "The BDF orthogonal spline collocation method fo..."	<1%
22	Internet	mafiadoc.com	<1%
23	Internet	tesis.ipn.mx	<1%