

ALGORITMOS GENÉTICOS APLICADOS AL ESTUDIO DE LA LEUCEMIA MIELOGENIA CRÓNICA

Sebastián Hernández¹
María Laura Ivanissevich²
Mirta Padín³

Unidad Académica Río Gallegos, Universidad Nacional de la Patagonia Austral
Lisandro de la Torre 1070 – (9400) Río Gallegos

¹shernandez@uarg.unpa.edu.ar;
²mivanissevich@uarg.unpa.edu.ar;
³mpadin@uarg.unpa.edu.ar

Resumen

La leucemia mielogenia crónica es un tipo de cáncer donde el sistema inmune juega un rol muy importante, por lo que es interesante su análisis para encontrar estrategias de intervención en la enfermedad. La evolución de una etapa de este proceso, aquella donde es posible aplicar terapias, es descripta a través del comportamiento de tres tipos de células.

Aquí se presenta el cálculo de los puntos de equilibrio del modelo en variables de estado, el cual es altamente no lineal y atendiendo a una amplia variación paramétrica. Estos estados se hallan empleando algoritmos genéticos y el análisis de estabilidad se realiza por métodos habituales. Se presenta un software de aplicación, con una interfaz gráfica lo suficientemente amigable para permitir que la técnica pueda ser empleada no sólo por especialistas.

Palabras clave: Algoritmos genéticos – sistemas dinámicos – leucemia mielogenia crónica.

Workshop: Workshop de Agentes y Sistemas Inteligentes (WASI).

1. INTRODUCCIÓN

La descripción de sistemas complejos en biología a través de ecuaciones de estado es una valiosa herramienta de análisis, particularmente cuando la exploración es sobre la evolución de los estados ante variación paramétrica. En este trabajo se presenta la descripción y análisis de la evolución de la leucemia mielogenia crónica (CML) a nivel de cantidades de células por individuo. Se trata de un cáncer que afecta células que circulan en el sistema sanguíneo. Afecta a más de 1 cada 100000 personas por año, y es la causa de aproximadamente el 15% de todas las leucemias en adultos. Se sabe además que el sistema inmune juega un rol muy importante en la dinámica de la CML (Sawyers, 1999).

Esta enfermedad tiene tres fases distintas: crónica, acelerada, y de explosión. El modelo que aquí se presenta estudia la fase crónica, que es la más larga (en promedio de 3 a 5 años) y cuando la cantidad de células crece en forma constante y por lo tanto donde se focalizan los tratamientos. Así, la población de células cancerosas es suficientemente grande durante la fase crónica de manera que tiene validez la ley de acción de masas para describir las interacciones de células en la sangre. Las fases acelerada y explosiva pueden ocupar unos pocos meses cada una, y son caracterizadas por incrementos más rápidos en la cantidad de células, seguidas por la muerte de un paciente.

En este trabajo se presenta el cálculo de los puntos de equilibrio para una amplia variación paramétrica y el análisis de estabilidad para aquellos que fueron hallados con una alta resolución. Se incluyen las simulaciones pertinentes que comprueban los resultados.

El cálculo de los puntos de equilibrio en este sistema de tres dimensiones y con ecuaciones altamente no lineales y abundantes parámetros variantes, se realiza aquí a través de algoritmos genéticos (GAs). Los métodos clásicos de optimización y búsqueda, basados en técnicas analíticas, no se adaptan a estos problemas ya que exigen requisitos muy condicionantes sobre la función a optimizar y su complejidad aumenta considerablemente con la dimensionalidad (Holland, 1975).

Los GAs, representan una técnica heurística de optimización (Goldberg, 1989) clasificada dentro de los esquemas evolutivos inspirados en los mecanismos biológicos naturales y conocidos originariamente como el Paradigma Neo-Darwiniano (la evolución de Darwin junto al seleccionismo de Weismann y la genética de Mendel). Una población de individuos, que representan potenciales soluciones de algún problema, es sometida a transformaciones probabilísticas (reproducción, mutación, adaptación, selección, etc.) y sólo algunos, los más aptos, sobreviven para regenerar una nueva población. Se espera que luego de algún número de generaciones el programa converja hacia los mejores individuos los cuales deben estar muy cerca del óptimo.

La determinación de la estabilidad de estos puntos se realiza a través de métodos tradicionales.

La organización del trabajo es la siguiente: en la Sección 2 se describe el modelo biológico, en la Sección 3 se describe la técnica empleada, en la siguiente se presentan los resultados obtenidos y finalmente se exponen las conclusiones.

2. SOBRE EL MODELO BIOLÓGICO

El modelo matemático aborda la etapa crónica de la enfermedad y caracteriza la respuesta del sistema inmune humano al CML en un paciente hipotético con el objetivo de identificar a mediano plazo direcciones promisorias para la investigación experimental en tratamientos de

pacientes con CML. El modelo emplea ecuaciones determinísticas, esto significa que no se espera que sea exacto cuando las poblaciones son relativamente pequeñas. Más aún, no es muy exacto en sus predicciones si las poblaciones son tan pequeñas (por ejemplo, en el orden de una célula) ya que las relaciones de cambio continuas no son buenas aproximaciones para los términos de pérdida o ganancia.

El modelo propuesto por (Moore y Li, 2004) identifica tres poblaciones de células, las cuales son las variables de estado del modelo. Existen dos poblaciones de células T definidas en relación a su especificidad con la enfermedad. Las células T en reposo, que si son específicas a CML podrían ser activadas; y las células T efectoras específicas para CML, las cuales están completamente “armadas” y son capaces de acción inmediata. Las células T en reposo son activadas en el tejido linfático. Si una célula T en reposo es específica a CML puede comprometer un par MHC-péptido (complejo de mayor histocompatibilidad) en una célula antígeno-presente (APC). Si están presentes coestimuladores, las células T son retenidas, activadas y proliferarán. Después de una semana de proliferación, la progenia las diferencia como células efectoras armadas (agresoras). Estas son entonces liberadas en la sangre y son capaces de montar un ataque inmune contra los antígenos CML encontrados, sin necesidad de coestimulación. Estas dos categorías (efectoras y en reposo) representan los comportamientos más dispares de células T que desea capturar el modelo.

Es importante hacer notar que el modelo sólo incluye alguna de las variables involucradas, ya que existen otras poblaciones de células que no son consideradas, tales como por ejemplo las poblaciones de linfocitos B que están relacionadas con otras partes de la respuesta del sistema inmune. No obstante, estas poblaciones están altamente correlacionadas con las descritas. Entre las simplificaciones del modelo, tampoco se consideran otras subdivisiones en la descripción de las células T , como ocurre para el tratamiento de otras enfermedades (por ejemplo HIV) ya que las respuestas no son cualitativamente significativas como para justificar su tratamiento en forma separada. Finalmente, debe citarse que el modelo se basa sólo en la descripción del sistema circulatorio de la sangre ya que es donde es posible obtener muestras.

El modelo consiste de un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias, donde dos de las variables son las descritas y la tercera es la cantidad de células cancerosas de leucemia mielogenia crónica (CML). Los valores de los parámetros han sido obtenidos de datos experimentales y estimaciones en (Moore y Li, 2004). De análisis previos se sabe que cambios en la mayoría de los parámetros (tales como la tasa de muerte de células efectoras y linfocitos T en reposo) tienen pequeño efecto en los comportamientos a largo tiempo del sistema, mientras que el cambio en dos parámetros, la tasa de crecimiento de células cancerosas CML y la tasa natural de muerte (relacionados con los parámetros que se citan más adelante como ζ_6 y ζ_8 respectivamente), resulta en respuestas muy diferentes del sistema.

El sistema de ecuaciones diferenciales resultante utilizando técnicas de adimensionalización es el siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dT_n}{dt} &= 1 - T_n - \zeta_1 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right) \\ \frac{dT_e}{dt} &= \zeta_3 T_n \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right) + \zeta_4 T_e \left(\frac{C}{C + \zeta_2} \right) - \zeta_5 T_e - C T_e \\ \frac{dC}{dt} &= \zeta_6 C \ln \left(\frac{\zeta_7}{C} \right) - \zeta_8 C - C T_e \end{aligned} \quad (1)$$

donde

T_n = células T en reposo,

T_e = células efectoras T específicas al CML, o sea con activación por un complejo péptido APC-MHC y coestimuladores,

C = células cancerosas de leucemia mielogenia crónica (CML).

El tiempo t se mide en días y las poblaciones de células en el sistema sanguíneo circulante son medidas como concentraciones de células por μl .

3. SOBRE LA TECNICA APLICADA

Los algoritmos Genéticos (GAs) operan sobre individuos codificados (Michalewicz, 1994; Wright, 1991), emulando una cadena cromosómica conteniendo información genética a través de sus genes:

$$X \Leftrightarrow x = (g_1, g_2, \dots, g_l)$$

La variable X es transformada en cromosoma; un vector x formado por l genes g_i .

La codificación del problema instala el proceso evolutivo en dos espacios simultáneamente: el espacio de búsqueda y el espacio problema (*search-space vs problem-space*). El primero contiene los genotipos mientras que el segundo los fenotipos, es decir la decodificación y manifestación como solución en el ambiente del problema. La medida de la aptitud de un cromosoma, o función de ajuste, es en general una función a valores reales positivos, $F(x)$, que mide la performance del individuo como solución del problema. En el ciclo generacional se persigue la maximización de $F(x)$ es decir el perfeccionamiento de los individuos a través de la acción de procesos y operadores genéticos como la selección, reproducción, cruzamiento, mutación, etc.

Las aplicaciones sobre problemas específicos no siempre reflejan la teoría, las principales desviaciones se deben por un lado a que hay dos presiones opuestas sobre la población que deben estar cuidadosamente balanceadas: la presión de selección de los mejores *vs* la diversidad de información genética (una fuerte presión selectiva fomenta la “Convergencia Prematura” y una alta diversidad poblacional puede conducir a una “Caminata aleatoria entre mediocres”). Por otro lado hay un límite finito sobre el tamaño de la población hipotéticamente ilimitada y sobre el número de generaciones (iteraciones).

El problema es hallar los ceros de una función f

$$f : \mathbb{R}^9 \rightarrow \mathbb{R}$$

El conocimiento específico de f permite una transformación tal que genera F como función a optimizar (*fitness-form*):

$$f \rightarrow F = -|f| + C.$$

La codificación del vector

$$x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9)$$

es del tipo binaria, cada componente en un intervalo real que le es propio y con una precisión que varía entre 10^{-5} y 10^{-8} . Es así como se obtienen individuos (cromosomas) con un total de 199 bits de longitud.

Como los GAs son sistemas basados en los principios de evolución y herencia, deben ser balanceadas la presión selectiva y la diversidad poblacional. Una fuerte presión selectiva fomenta la “Convergencia Prematura” y una alta diversidad poblacional puede conducir a una “Caminata aleatoria entre mediocres”.

El Operador “mutación” modela la “ocasional alteración aleatoria” de información en un cromosoma. Es un operador que claramente juega un papel secundario en los sistemas genéticos naturales y artificiales pero es necesaria por que colabora a mantener diversidad poblacional y a evitar pérdidas de información genética potencialmente útil. (Goldberg, 1989).

El Operador de Cruzamiento es fundamental para la “herencia de la información” (transferencia del programa genético a la progenie) y la evolución de la población, pero la aplicación del *crossover* pretende combinar las mejores características de dos individuos con alto valor de *fitness*. Como no son conocidas las características que cuentan para una buena performance (en caso contrario no se realizaría una búsqueda), lo mejor es recombinar esas características aleatoriamente. Así opera el *crossover*, tratando esas características como bloques de construcción (*building blocks*) dispersos en la población y trata de recombinarlos dentro de mejores individuos vía el *crossover*. A veces el *crossover* recombina las peores características de los dos padres, en cuyo caso sus hijos no sobrevivirán demasiado. Pero en otros casos recombina las mejores características de dos buenos individuos, creando aún mejores individuos. El *crossover* es capaz de generar bloques de construcción de mayor nivel a partir de bloques de menor nivel (hipótesis estricta de los *building blocks*).

Finalmente, la capacidad mejorada del apareamiento para propagar un esquema difícil de encontrar se adquiere al riesgo de un aumento de desplazamiento. Esto es, la población puede converger prematuramente en aquellos bits que no proveen *fitness* adicional pero que están presentes en individuos que son instancias de buenos esquemas epistáticos, lo que implica una fuerte interacción entre los genes de un cromosoma. Un gen es epistático si su presencia suprime el efecto de otro gen en otra posición, es decir, la epistasis mide el grado en que la contribución al *fitness* de un gen depende de los valores de otros genes, algunos *building blocks* orientarán la convergencia hacia subóptimos, el *fitness* relativo del esquema y su longitud de definición. Resulta claro entonces que esquemas por encima del promedio, con cortas longitudes de definición serán muestreados en proporción exponencialmente creciente.

El algoritmo genético implementado finalmente tras una serie de ajustes se caracteriza por:

- **Método de Selección:** *Muestreo estocástico del resto*. A cada individuo se le asigna una probabilidad de supervivencia, proporcional a su medida de aptitud (*fitness*), de la cual se calcula el número esperado de copias. La parte entera de este número asegura determinísticamente una cantidad de clones y la parte fraccionaria es tratada como peso probabilístico en un sorteo. Se espera que los peores individuos tiendan a desaparecer a favor de los mejores.
- **Operador de Cruzamiento:** *Binario de punto aleatorio simple*. Esta instancia tiene como objetivo producir descendencia combinando la información genética por intercambio de subcadenas. Uno de los parámetros del GA es la probabilidad de cruzamiento (*pcross*). Esta indica la proporción esperada de individuos sobre los cuales actuará el operador. Tras el apareamiento de los individuos se elige una posición de corte k , $1 \leq k \leq 198$, con distribución uniforme. Si bien la descendencia generada reemplaza a sus progenitores en la población, se supone que permanecen clones de ellos intactos.

El Operador de Cruzamiento (*crossover*) es fundamental para la "herencia de la información" (transferencia del programa genético a la progenie) y la evolución de la población.

La idea para la aplicación del *crossover* radica en que teniendo dos individuos con alto valor de *fitness* deseamos combinar las mejores características de cada uno. Así opera el *crossover*, tratando esas características como bloques de construcción (*building blocks*) dispersos en la población. Como no sabemos qué características cuentan para una buena performance, lo mejor que podemos hacer es recombinar esas características aleatoriamente. El *crossover* es capaz de generar bloques de construcción de mayor nivel a partir de bloques de menor nivel (hipótesis estricta de los *building blocks*). Esa capacidad para propagar un esquema difícil de encontrar se adquiere al riesgo de un aumento de desplazamiento. Esto es, la población puede converger prematuramente en aquellos bits que no proveen *fitness* adicional pero que están presentes en individuos que son instancias de buenos esquemas.

La probabilidad de cruzamiento ha de ser tal que tenga en cuenta fenómenos de epistasis (vínculos esenciales entre los valores de los genes), de decepción (que orientarán la convergencia hacia subóptimos) y que fomente a los esquemas con *fitness* por encima del promedio, con cortas longitudes de definición y bajo orden para que sean muestreados en proporción exponencialmente creciente. La probabilidad conveniente, para el tipo de problema que nos ocupa, se mueve en el intervalo [0.20;0.40]. Nuestra técnica ajusta la probabilidad de *crossover* basándose en el éxito previo del operador durante las corridas de testeo. (De Jong, 1975).

- **Operador de Mutación:** *Inversión de un bit*. Se intenta simular el fenómeno natural de la mutación genética y es por eso que actúa con muy baja probabilidad (*pmut*) sobre el valor de un gen (*alelo*). En una codificación binaria se invierten los valores 0 y 1.

El Operador "mutación" modela la "ocasional alteración aleatoria" de información en un cromosoma. Es un operador que claramente juega un papel secundario en los sistemas genéticos naturales y artificiales pero es necesaria por que colabora a mantener diversidad poblacional y a evitar pérdidas de información genética potencialmente útil. (Goldberg, 1989).

La evolución del GA implementado se observa en las Figs. 1 y 2, siendo los parámetros óptimos:

- Tamaño de la población: $pop = 300$
- Probabilidad de cruzamiento: $pcross = 0.3$
- Probabilidad de mutación: $pmut = 0.02$

Los ejes de ordenadas se ajustan a la cota (valor C dentro de la función de ajuste) por medio de un proceso de pocas iteraciones. En base al promedio del *fitness*, se deja un margen de seguridad del 15% de este promedio y eso se utiliza como cota. Así la función de ajuste siempre tendrá valores positivos.

Las curvas denominadas "mejor valor del *fitness*" corresponden a los mejores valores de ajuste de cada iteración, mientras que las denominadas "promedio del *fitness*" representan el promedio de ajuste de la población, haciéndose evidente que ésta evoluciona con las iteraciones, pero llega a la saturación y comienza así la etapa *random walker*.

4. RESULTADOS OBTENIDOS

El objetivo de este trabajo en principio está focalizado a encontrar los puntos de equilibrio del sistema a través de la técnica descrita en el apartado anterior, y poder luego determinar la estabilidad de los mismos con técnicas convencionales (Strogatz, 1994). Representa una mejora en la implementación de la interfase respecto del trabajo de los autores (Hernández y col., 2005) en cuanto al entorno gráfico que se ha desarrollado para la ejecución del GA. Además se ha incorporado al GA un módulo que permite al usuario la opción de *reescalamiento* (*rescaling*). Si la convergencia a partir de un cierto valor puede observarse gráficamente y de ahí en adelante una caminata aleatoria (*random walker*), debido a que la diferencia de ajuste (*fitness*) entre los individuos de la población es tan pequeña que están casi todos cercanos al valor promedio y su cantidad de copias es la misma, la población no evoluciona. El módulo de Rescalamiento puede ser

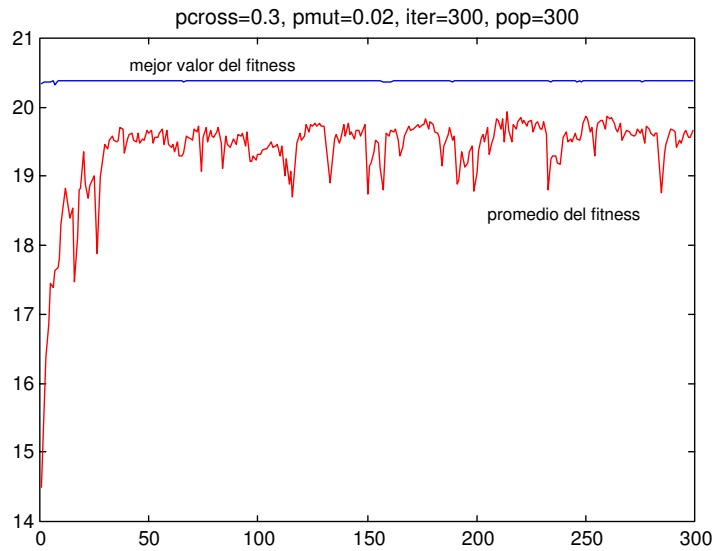


Figura 1: Evolución del *fitness*, converge al punto P_1 .

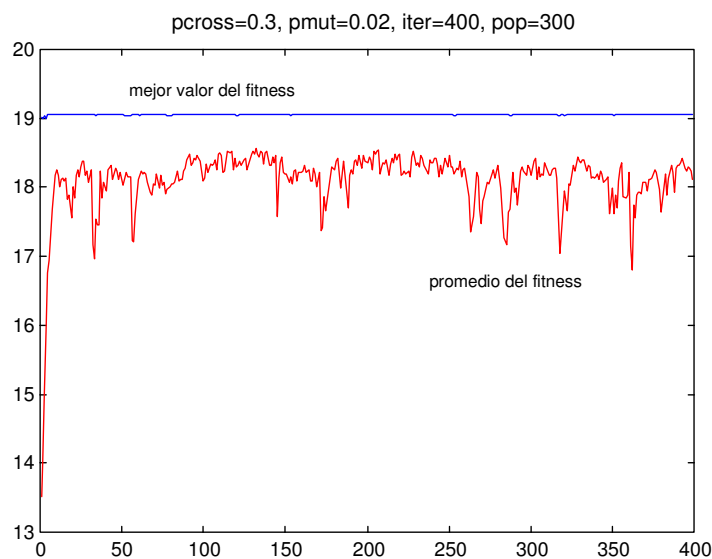


Figura 2: Evolución del *fitness*, converge al punto P_3 .

habilitado indicando a partir de qué iteración se deberán rescalar los valores de la función de ajuste. La opción implementada es un reescalamiento lineal.

Otra mejora en la implementación del algoritmo es la opción al usuario sobre la forma de formular su problema de optimización: buscar un máximo, un mínimo o hallar una raíz. El resultado obtenido por el GA se traduce en *valor óptimo* y *valores variables* donde se muestra la solución obtenida al cabo de las iteraciones.

Se incorporó además, la posibilidad de efectuar la optimización del GA utilizando *elitismo*. En este caso, luego de cada aplicación de la función de ajuste (*fitness*), se selecciona el mejor valor, es decir el que tiene el ajuste más alto y es conservado en un vector externo. Luego de efectuar las operaciones de *Selección*, *Cruzamiento* y *Mutación*, este valor vuelve a insertarse en la población, desplazando al primer elemento de la población que no sea mejor que él. De esta forma, en cada iteración se asegura que el valor almacenado (y a graficar) y posible candidato a ser el valor óptimo

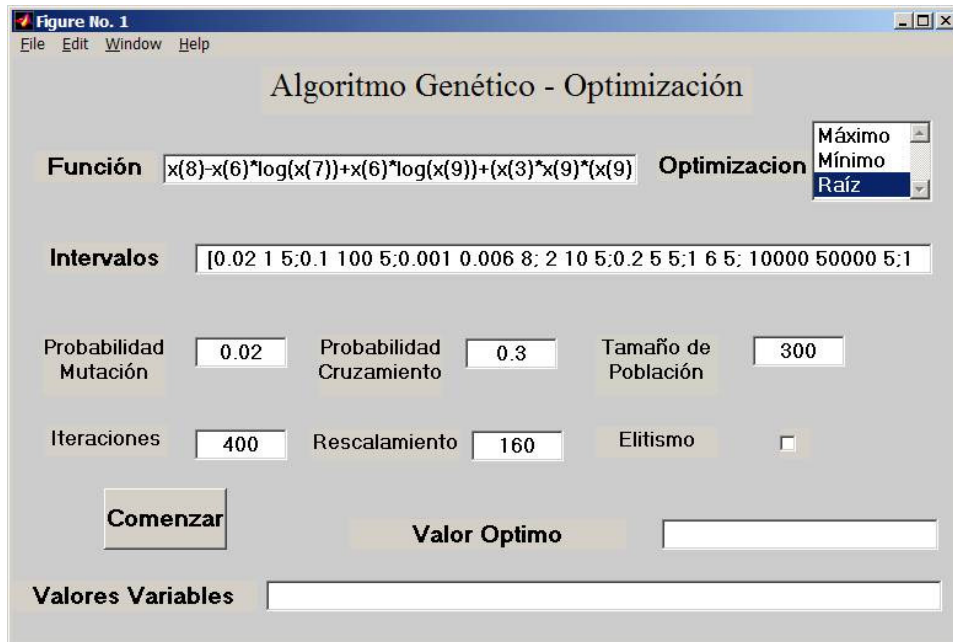


Figura 3: Interface para el GA. Entradas y salidas.

sea como mínimo igual al de la iteración anterior, pudiendo mejorar a través de los operadores de *Selección*, *Cruzamiento* y *Mutación*.

En la Figura 3 se observa la interfase para el usuario, donde quedan expuestas las mejoras realizadas.

La herramienta descrita será aplicada al cálculo de los puntos de equilibrio del sistema descrito en (1). Este cuenta con equilibrios asintóticamente estables $P_{e1} = (1, 0, 0)$ (estado de salud) y estados que se llamarán genéricamente P_{e2} y que existirán si se cumple $\frac{\zeta_8}{\zeta_6} < \ln(\zeta_7)$.

Para hallar los equilibrios P_{e2} debe resolverse la siguiente ecuación

$$0 = \zeta_8 - \zeta_6 \ln(\zeta_7) + \zeta_6 \ln(C) + \frac{\zeta_3 C (C + \zeta_2)}{(C + \zeta_2 + \zeta_1 C)[(C + \zeta_2)(C + \zeta_5) - \zeta_4]} \quad (2)$$

Esta ecuación fue resuelta empleando algoritmos genéticos para un amplio campo de variación de los parámetros ζ_i y la variable C . En la Tabla 1 se indican los intervalos de variación

de cada uno de los parámetros variantes y de la variable C , involucrados en la resolución de (2). Ellos fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios expuestos en (Moore y Li, 2004).

Variable	Intervalo	Partición del intervalo de búsqueda
ζ_1	[0.02;1]	$2^{17} - 1$
ζ_2	[0.1;100]	$2^{24} - 1$
ζ_3	[0.001;0.006]	$2^{16} - 1$
ζ_4	[2;10]	$2^{20} - 1$
ζ_5	[0.2;5]	$2^{19} - 1$
ζ_6	[1;6]	$2^{19} - 1$
ζ_7	[10000;50000]	$2^{32} - 1$
ζ_8	[1;16]	$2^{21} - 1$
C	[15000;30000]	$2^{31} - 1$

Tabla 1: Rango de variación de los parámetros y la variable C y partición del espacio de búsqueda.

Los seis mejores puntos hallados que verifican (2) con un error del orden de 10^{-6} , son los exhibidos en la Tabla 2, donde se incluye además de los valores de los ocho parámetros, el valor de las tres variables, dos de las cuales, T_e y T_n , fueron determinadas a posteriori de la aplicación de GA, por resolución numérica de las ecuaciones (1). Cada conjunto solución de parámetros y variables hallados se identifican con P_i , diferenciándose con un superíndice “asterisco” según el pronóstico de la enfermedad. El umbral a partir del cual se considera que no hay remisión para el cáncer es $C = 22500$ (resultados indicados P_i^*). Estos puntos P_i son de particular interés ya que el conjunto de parámetros que lo compone es un indicio para la búsqueda de terapias que limiten el progreso de la enfermedad.

Punto	P_1^*	P_2	P_3^*	P_4	P_5^*	P_6
ζ_1	0,6423	0,0778	0,0388	0,3645	0,4079	0,4222
ζ_2	88,4235	4,5828	8,5265	34,5613	92,0190	9,3572
ζ_3	0,004636	0,003900	0,003730	0,002497	0,005899	0,001979
ζ_4	5,9756	2,6326	3,5761	5,5509	7,1484	9,8257
ζ_5	3,6459	4,6362	2,3426	2,0050	3,2345	3,0267
ζ_6	5,4236	1,5516	3,4115	2,2448	4,8335	3,6070
ζ_7	32382,7489	36481,2381	40176,9256	37944,3813	39990,3059	44620,3751
ζ_8	1,5420	1,1078	1,8921	1,8735	2,1196	2,4998
T_n	0,609764	0,927830	0,962667	0,733289	0,711004	0,703226
T_e	1,1559E-07	2,0249E-07	1,5560E-07	1,1098E-07	1,6205E-07	6,2376E-08
C	24369,0	17864,3	23072,8	16469,8	25793,3	22312,4

Tabla 2: Valores obtenidos para los parámetros y de las variables originales por medio del GA.

A fin de conocer el comportamiento de la población de células, cercano a los puntos de equilibrio (estabilidad de los puntos de equilibrio) se linealizó el sistema y se obtuvo la matriz jacobiana del sistema,

$$J = \begin{pmatrix} -1 - \zeta_1 \frac{C}{C+\zeta_2} & 0 & -\zeta_1 T_n \frac{\zeta_2}{(C+\zeta_2)^2} \\ \zeta_3 \frac{C}{C+\zeta_2} & \zeta_4 \frac{C}{C+\zeta_2} & \zeta_3 C T_n \frac{\zeta_2}{(C+\zeta_2)^2} + \zeta_4 T_e \frac{\zeta_2}{(C+\zeta_2)^2} - T_e \\ 0 & -C & \zeta_6 \ln\left(\frac{\zeta_7}{C}\right) - \zeta_6 - \zeta_8 - T_e \end{pmatrix}$$

Cada uno de los puntos seleccionados resultó ser asintóticamente estable ya que los autovalores allí calculados, como se muestra en la Tabla 3, son todos negativos. En dicha tabla se observa la lista completa de puntos solución.

Punto	Valor de la función optimizada	λ_1	λ_2	λ_3
P_1	4,0120E-06	-24366,7	-5,42361	-1,63996
P_2	4,2578E-06	-17866,3	-1,5516	-1,07778
P_3	-5,4420E-06	-23071,6	-3,41147	-1,03878
P_4	-6,4668E-06	-16466,2	-2,24478	-1,36372
P_5	1,1649E-05	-22305,6	-3,607	-1,42202
P_6	-2,2073E-05	-25789,4	-4,83354	-1,40646
P_7	5,1326E-05	-19958,4	-2,27161	-1,61466
P_8	-6,6125E-05	-20891,8	-4,12181	-1,57266
P_9	-6,7849E-05	-22347,3	-4,95249	-1,4563

Tabla 3: Autovalores y valor de la función optimizada en los puntos solución

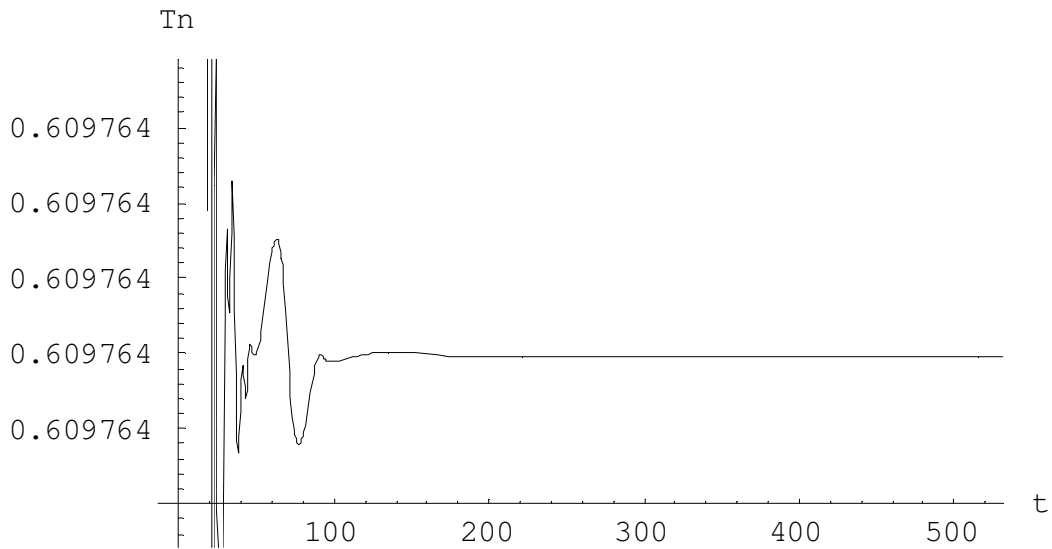


Figura 4: Simulación de T_n

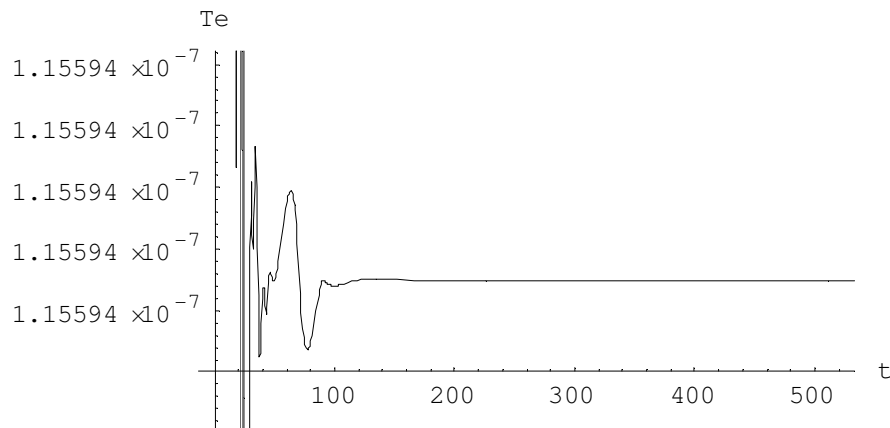


Figura 5: Simulación de T_e

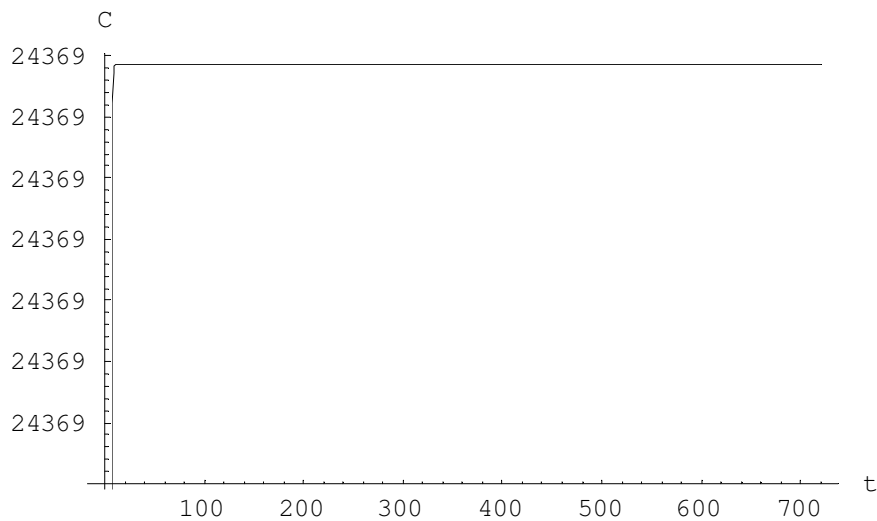


Figura 6: Simulación de C

La comprobación de los resultados se efectuó por simulación, tomando un horizonte de 750 días como indica la progresión de la enfermedad. Los valores iniciales ($t = 0$) de las poblaciones son $T_n(0) = 1510$, $T_e(0) = 20$ y $C(0) = 10000$ (Moore y Li, 2004). En las Figs. 4, 5 y 6 se observan la evolución de las variables para uno de los resultados obtenidos, el punto P_1^* , en el cual no existe remisión de la enfermedad.

5. CONCLUSIONES

Se presentó un modelo dinámico en tres dimensiones y altamente no lineal para el estudio de leucemia mielogenia crónica. Se hallaron puntos de equilibrio del mismo a través del empleo de algoritmos genéticos lo que permite establecer condiciones de manipulación para los coeficientes intervinientes en el proceso al momento de diseñar terapias. Se confeccionó una interfase gráfica versátil que permite acceder al uso del software sin demasiados conocimientos previos de programación. Se incorporaron dos módulos, elitismo y reescalamiento, que representan una beneficiosa herramienta para disminuir los errores de convergencia. Se determinó la estabilidad de

los puntos de equilibrio a través del cálculo de los autovalores del sistema linealizado y se obtuvieron simulaciones que comprobaron los resultados numéricos hallados.

Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento otorgado por la Universidad Nacional de la Patagonia Austral, Santa Cruz, Argentina.

6. REFERENCIAS

Goldberg, D.E. *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*, Addison Wesley (1989).

Hernández, S., M.L. Ivanissevich y M. Padín “Análisis dinámico de un modelo 3D para la Leucemia Mielogénica Crónica”, *VII Workshop de Investigadores en Ciencias de la Computación*, 85, 388 – 391 (2005).

Holland, J.H. *Adaptation in natural and artificial systems*, The University of Michigan Press (1975).

Michalewicz, Z. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*, Springer-Verlag (1994).

Moore, H. y N. Li “A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction”, *Journal of Theoretical Biology*, 227, 513-523 (2004).

Sawyers, C.L. “Chronic myeloid leukemia”, *New Engl. J. Med.*, 340 (17), 1330-1340 (1999).

Strogatz, S. H. *Nonlinear Dynamics and Chaos - With Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering*, Perseus Books Publishing, Cambridge (1994).

Wright, A.H. *Foundations of Genetic Algorithms - Genetic Algorithms for Real Parameter Optimization*, Morgan Kaufmann Publishers, (1991).