



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID**

**Modelos matemáticos para el tratamiento de la
enfermedad de Alzheimer**

Mónica Romero Ferrón

Facultad de Ciencias Matemáticas

Grado en Ingeniería Matemática

Dirigido por: Ana María Carpio Rodríguez

Departamento de Matemática Aplicada

Resumen

El alzhéimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que destruye la memoria y las habilidades cognitivas. El alzhéimer se caracteriza por la presencia de dos tipos de características neuropatológicas: placas extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares. Este trabajo consiste en un estudio de cinco tipos distintos de medicamentos, modelizado mediante ecuaciones en derivadas parciales, mediante un análisis de sensibilidad usando el método LHS con el cual obtenemos correlaciones que nos hacen intuir que medicamento será más efectivo en el alzhéimer, por último, para culminar este estudio se usa el método de diferencias finitas de líneas para resolver estas ecuaciones y dar pie a un futuro estudio más exhaustivo.

Abstract

Alzheimer is a progressive neurodegenerative disease that destroys memory and cognitive abilities. Alzheimer is characterized by the presence of types of neuropathological features: extracellular plaques and intracellular neurofibrillary tangles. This work consists in a study of five different types of drugs, model through derivations in partial derivatives, by means of a sensitivity analysis using the LHS method with which to obtain the correlations that make us intuit that the drug is more effective in the Alzheimer, finally, to complete this study, the method of finite differences of lines is used to solve these equations and give rise to a more exhaustive future study.

Índice:

1. Introducción.....	5
_1.1. Historia.....	5
_1.2. Biología.....	6
2. Modelo Matemático asociados a los fármacos contra el Alzheimer.....	7
_2.1. Ecuación de las Neuronas.....	7
3. Tipos de fármacos.....	9
_3.1. Inhibidor de $TNF-\alpha$	9
_3.2. Inhibidor de $TGF-\beta$	10
_3.3. Fármacos anti- $A\beta$	11
_3.4. MPC-1 Inhibidor.....	12
_3.5. Terapia de combinación.....	12
4. Análisis de sensibilidad.....	17
_4.1. Simulación de Monte Carlo.....	17
_4.2. Muestreo de Hipercubo Latino (LHS).....	19
5. Análisis de sensibilidad a nuestro modelo.....	24
_5.1. Conclusiones respecto a los medicamentos.....	26
6. Método de diferencias finitas de líneas.....	28
_6.1. Diferencias finitas en problemas de contorno en una dimensión.....	28
_6.2. Método de líneas finitas aplicado a nuestras ecuaciones.....	29
7. Conclusiones.....	33
8. Códigos de Matlab.....	34
9. Bibliografía.....	40

1. Introducción

1.1. Historia

Alois Alzheimer nació en junio de 1864 en una pequeña villa cerca de Würzburg, Alemania. Cursó la carrera de medicina en la Universidad de Berlín. En diciembre de 1888 comenzó la residencia en el Hospital de Frankfurt centrándose en las enfermedades mentales y epilépticas. En noviembre de 1901 Auguste D. fue examinada por primera vez por Alzheimer. Posteriormente. En noviembre de 1906, Alois Alzheimer presentó en una reunión de psiquiatría germánica el tema "Una enfermedad característica de la corteza cerebral". En ella describió a una paciente llamada Auguste D., una mujer de 51 años, procedente de Frankfurt que presentaba pérdida de memoria, desorientación, afasia, apraxia, agnosia, parafasia y manía persecutoria. [13]

Uno de los primeros síntomas que presentó Auguste D. fue la aparición de celos hacia su marido; muy pronto manifestó alteraciones de la memoria e incluso pensaba que alguien la quería matar. Al cabo de cuatro años y medio de enfermedad murió. Su cerebro fue donado a Alois Alzheimer para proceder a su estudio. Los resultados de la autopsia evidenciaron la existencia de atrofia generalizada y arteriosclerosis, así mismo, se encontraron por primera vez en la historia de la neuropatología, ovillos neurofibrilares y depósitos de sustancia amiloidea. Cuatro años después, en 1910, la enfermedad descrita por A. Alzheimer pasó a denominarse demencia senil, quedando definida para los casos de demencia anterior a los 50 años. Sin embargo, el aumento de la expectativa de vida hizo que aparecieran estas manifestaciones en la población más envejecida. [13][14]

No fue hasta la década de los setenta cuando la enfermedad descrita por Alois Alzheimer empezó a cobrar interés. Hoy día se sabe que la degeneración neurofibrilar y las placas seniles son lesiones propias de la ancianidad y que la enfermedad de Alzheimer las comparte con otras alteraciones [13]

1.2. Biología

Alzheimer Disease (AD) es la forma más común de demencia. La enfermedad es un trastorno cerebral irreversible y progresivo que destruye la memoria y las habilidades cognitivas, y, finalmente, la capacidad de llevar a cabo, incluso, las tareas más simples. Si bien la heredabilidad genética de la enfermedad de Alzheimer está en el rango de 50 a 80%, la causa de la enfermedad es, en su mayoría, desconocida. La enfermedad afecta a personas mayores de 65 años y dos veces más a mujeres que a hombres. En 2017, hubo, más de 1.2 millones de personas en los España con AD, y 46 millones en todo el mundo y, con el progresivo envejecimiento de la población, se pronostica que en 2050 serán 131 millones. [14]

La AD se caracteriza por la presencia de dos tipos de característica neuropatológicas: placas extracelulares y marañas neurofibrilares intracelulares (NFT). Las placas extracelulares consisten principalmente en depósitos de β -péptido amiloide (A_β). Los NFT son agregación intraneural de proteínas tau hiperfosforiladas. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) parece ser uno de los primeros eventos en la progresión de la enfermedad. La proteína precursora amiloidea (APP) en la membrana de la neurona arroja constitutivamente los péptidos A_β . Los altos niveles de ROS promueven la deposición anormal de A_β . La proteína tau en el sistema nervioso central se expresa predominantemente en neuronas. Su función principal es promover el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos a medida que se agregan para formar nudos neurofibrilares. Esto da como resultado la muerte neuronal y la liberación de las NFT al entorno extracelular. [1]

Los astrocitos se activan y, de esta forma, producen A_β , pero a un ritmo menor que las neuronas. Por otro lado, las microglías activadas poseen dos fenotipos: microglía proinflamatoria \hat{M}_1 y macroglía \hat{M}_2 antiinflamatoria. [1]

En este trabajo desarrollamos un modelo matemático de AD. El modelo está representado por un sistema de ecuaciones en derivadas parciales basadas en la siguiente figura. Utilizaremos este modelo para realizar ensayos in silico con varios fármacos: Inhibidor de TNF- α , Inhibidor de TGF- β , Fármacos anti- A_β , MPC-1 Inhibidor y una terapia de combinación. [1]

2. Modelo Matemático asociados a los fármacos contra el Alzheimer

Hasta la fecha todos los ensayos clínicos destinados a desarrollar fármacos para curar el Alzheimer han fallado. Actualmente, no hay medicamentos que puedan prevenir, detener o incluso retrasar la propagación de esta enfermedad.

Las terapias para el Alzheimer incluyen la prevención de la acumulación de placa (anti-amiloides), la prevención de la agregación de tau y la reducción de la inflamación. En estos ensayos se tiene en cuenta tanto la seguridad como la eficacia. En este modelo matemático utilizaremos ensayos *in silico*¹ con varios fármacos, abordando solo y únicamente la eficacia.

Con el fin de determinar la eficacia de un fármaco, debemos observar dos cosas:

- Hasta qué punto disminuye la tasa de mortalidad de N , ya que atrasar la muerte de las neuronas mejoraría la cognición de los pacientes.
- Hasta qué punto disminuye A_{β}^0 , causante de la pérdida de memoria.

2.1. Ecuación de las Neuronas

Las proteínas tau que forman ovillos neurofibrilares, causan la despolimerización y destrucción de los microtúbulos, lo que produce la muerte neuronal.

La muerte de las neuronas también es causada por el estrés de las citoquinas proinflamatorias que, sin embargo, es resistida por las citoquinas antiinflamatorias. Para simplificar representamos todas las citoquinas proinflamatorias por TNF- y todas las citoquinas antiinflamatorias por IL-10 [2]. Por lo tanto, la ecuación para N toma la siguiente forma [1]:

¹ Simulación computacional.

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \underbrace{-d_{NF} \frac{F_i}{F_i + K_{F_i}} N - d_{NT} \frac{T_\alpha}{T_\alpha + K_{T_\alpha}} \frac{1}{1 + \gamma I_{10}/K_{I_{10}}} N}_{\text{muerte neuronal}}$$

N : Neuronas vivas.

d_{NF} : Tasa de muerte de neuronas por NFTs $\approx 3.4 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ estimado.

d_{NT} : Tasa de muerte de neuronas por TNF- $\alpha \approx 1.7 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ estimado.

F_i : Tasa de producción de TNF- β por $M \approx 1.5 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ estimado.

K_{F_i} : Media de saturación intracelular de los NFTs $\approx 3.36 \times 10^{-10} \text{ g/ml}$.

T_α : Factor de necrosis tumoral.

K_{T_α} : Media de saturación intracelular de los TNF- $\alpha \approx 4 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$ estimado.

I_{10} : Interleukin 10.

$K_{I_{10}}$: Media de saturación intracelular de $I_{10} \approx 2.5 \times 10^{-6} \text{ g/cm}^3$ estimado.

γ : radio de inhibición de ≈ 1 estimado.

Donde se supone que las tasas de mortalidad de N causadas por F_i y T_α depende sus niveles de saturación [1].

3. Tipos de fármacos

3.1. Inhibidor de TNF- α

Dado que el TNF- α está implicado en la generación de neurotoxicidad que conduce a la muerte de las neuronas, el inhibidor de TNF- α , llamado también etanercept, ha sido considerado como un fármaco para los pacientes de alzhéimer. En 2015, los ensayos clínicos mostraron algunas tendencias favorables, pero con un “no hay cambios estadísticamente significativos en la cognición”. Como no hubo efectos secundarios graves, se sugirió que antes de recomendar para el uso en pacientes con alzhéimer, se probase en un grupo más grande y amplio.

Vamos a aplicar nuestro modelo para determinar cómo este inhibidor de TNF- α afecta a los pacientes con alzhéimer. Para ello, utilizamos el siguiente procedimiento:

- Ejecutar el modelo durante 300 días con el fin de garantizar que se ha diagnosticado AD en los pacientes.
- Aplicar de forma continua el fármaco desde el día 300 hasta el final de los 10 años.

Durante el tratamiento, el efecto del fármaco se puede modelizar con la siguiente ecuación [1]:

$$\frac{\partial T_\alpha}{\partial t} - D_{T_\alpha} \Delta T_\alpha = \lambda_{T_\alpha M_1} M_1 + \lambda_{T_\alpha \hat{M}_1} \hat{M}_1 - d_{T_\alpha} T_\alpha + f T_\alpha$$

M_1 : Microglías proinflamatorias.

\hat{M}_1 : Macrófagos proinflamatorios periféricos.

D_{T_α} : Coeficiente de difusión para TNF- $\alpha \approx 6.55 \times 10^{-2} \text{ cm}^2 \text{ day}^{-1}$ estimado.

$\lambda_{T_\alpha M_1}$: Tasa de producción de TNF- α por $M_1 \approx 3 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ estimado.

$\lambda_{T_\alpha \hat{M}_1}$: Tasa de producción de TNF- α por $\hat{M}_1 \approx 3 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ estimado.

d_{T_α} : Tasa de degradación de TNF- $\alpha \approx 55.45 \text{ day}^{-1}$ estimado.

T_α : Factor de necrosis tumoral alfa.

f : Proporcional a la cantidad de etanercept, $f = 10d_{T_\alpha}$

3.2. Inhibidor de TGF- β

TGF- β es una citoquina antiinflamatoria que indica el cambio de fenotipo de los proinflamatorios a los macrófagos antiinflamatorios. Se sugirió que TGF- β podría mitigar la patología AD.

Se observa que el efecto de la inyección T_β disminuye M_1 , como consecuencia de una reducción de T_α y, por tanto, una disminución en la tasa de la muerte neuronal. El modelo para este tratamiento mediante la inyección TGF- β viene dado por la siguiente ecuación [1]:

$$\frac{\partial T_\beta}{\partial t} - D_{T_\beta} \Delta T_\beta = \lambda_{T_\beta M} M_2 + \lambda_{T_\beta \hat{M}} \hat{M}_2 - d_{T_\beta} T_\beta + g$$

- M_2 : Microglías antiinflamatorias.
- \hat{M}_2 : Macrófagos antiinflamatorios periféricos.
- D_{T_β} : Coeficiente de difusión para TNF- $\beta \approx 6.55 \times 10^{-2} \text{ cm}^2 \text{ day}^{-1}$ estimado
- $\lambda_{T_\beta M}$: Tasa de producción de TNF- β por $M \approx 1.5 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ estimado.
- $\lambda_{T_\beta \hat{M}}$: Tasa de producción de TNF- β por $\hat{M} \approx 1.5 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ estimado.
- d_{T_β} : Tasa de degradación de TNF- $\beta \approx 3.33 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ estimado.
- T_β : Factor de crecimiento transformador beta .
- g : Proporcional a la cantidad de, $g = 10 d_{T_\beta} K_{T_\beta}^{-1}$

En el estado estacionario, T_β mantiene el nivel de K_{T_β} , mientras que su tasa de degradación es d_{T_β} .

3.3. Fármacos anti- A_β

Hay varios fármacos que tienen como objetivo reducir el efecto de A_β . En nuestro modelo este fármaco causará una disminución de la concentración de A_β^O , mediante la ecuación [1]:

$$\frac{\partial A_\beta^O}{\partial t} = A_\beta^i \left| \frac{\partial N}{\partial t} \right| + \lambda_N \frac{N}{N_0} + \lambda_A \frac{A}{A_0} - \left(d_{A_\beta^O \hat{M}} (\hat{M}_1 + \theta \hat{M}_2) + d_{A_\beta^O M} (M_1 + \theta M_2) (1 + h) \right) \frac{A_\beta^O}{A_\beta^O + \bar{K}_{A_\beta^O}}$$

N : Neuronas vivas.

N_0 : Densidad de referencia de las células neuronales en el cerebro.

A_β^O : Amiloide β fuera de las neuronas.

λ_N : Tasa de producción de A_β^O por neuronas $\approx 8 \times 10^{-9}$ g/ml/day estimado.

λ_A : Tasa de producción de A_β^O por astrocitos $\approx 8 \times 10^{-10}$ g/ml/day estimado.

A : Astrocitos.

A_0 : Densidad de referencia de los astrocitos en el cerebro ≈ 0.14 g/ml

$d_{A_\beta^O \hat{M}}$: Velocidad de depuración de A_β^O por los macrófagos $\approx 10^{-2}$ /day estimado

$d_{A_\beta^O M}$: La tasa de depuración de por A_β^O microglía $\hat{M}_1 \approx 2 \times 10^{-3}$ /day estimado.

$\bar{K}_{A_\beta^O}$: Coeficiente de Michaelis para $A_\beta^O \approx 7 \times 10^{-3}$ g/cm³ estimado.

A_β^i : su valor estimado es 10^{-6} g/ml estimado

$\frac{\partial N}{\partial t}$: su valor estimado es de 0.18×10^{-5} g/ml/day estimado.

h : constante de degradación $h = 10$.

θ : Efectividad en el aclaramiento de $A_\beta^O \approx 0.9$ estimado.

$\bar{K}_{A_\beta^O}$: su valor estimado es 10^3 estimado.

Donde, además, h es proporcional a la cantidad del nivel de goteo, la tomamos como $h = 10$.

3.4. MPC-1 Inhibidor

El fármaco Bindarit se ha demostrado que inhibe el MCP-1 en el tejido cerebral del paciente. Por tanto, \widehat{M}_1 disminuye, lo hace que T_α también disminuya y conseguir así una disminución en la muerte neuronal. Con todo esto, Bindarit tiene un potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades neuro-inflamatorias y neurodegenerativas como el Alzheimer. Se puede modelizar con la siguiente ecuación [1]:

$$\frac{\partial P}{\partial t} - D_p \Delta P = \lambda_{PA}A + \lambda_{PM_2} - d_p P(1 + k)$$

P : MCP-1.

D_p : Coeficiente de difusión de MCP-1 \approx
 $1,2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2 \text{ dia}^{-1}$ estimado.

λ_{PA} : Ratio de producción de MCP-1 por astrocitos \approx
 $6,6 \times 10^{-8} \text{ dia}^{-1}$ estimado.

A : Astrocitos.

λ_{PM_2} : Ratio de producción de MCP-1 por $M_2 \approx$
 $1,32 \times 10^{-7} \text{ dia}^{-1}$ estimado.

M_2 : Microglías antiinflamatorias.

d_p : Ratio de degradación de MCP-1 $\approx 1,73 \text{ dia}^{-1}$.

k : Constante de degradación, $k = 10$.

3.5. Terapia de combinación

Algunos resultados han hecho pensar que una terapia de combinación con etanercept y fármacos anti- $A\beta$ (aducanumab) bajo la misma cantidad de “10 veces” podría reducir la tasa de mortalidad de las neuronas y disminuir el crecimiento de $A\beta$ de una manera significativa.

El siguiente gráfico muestra la dinámica de N y $A\beta^0$ bajo tal combinación de fármacos con diferentes combinaciones de parámetros como: (etanercept, aducanumab) = (0,0) (sin fármacos), (10,5), (20, 10), (30,15), (40,20) y (50,25). La reducción de muerte de las neuronas, después de 10 años, es de 3.8%, 5.2%, 6.4%, 7.9%, 9.2%, respectivamente, y la reducción respectiva a la concentración de $A\beta$ es de 21%, 32.2%, 43.6%, 53.9% y 64.1%. [1]

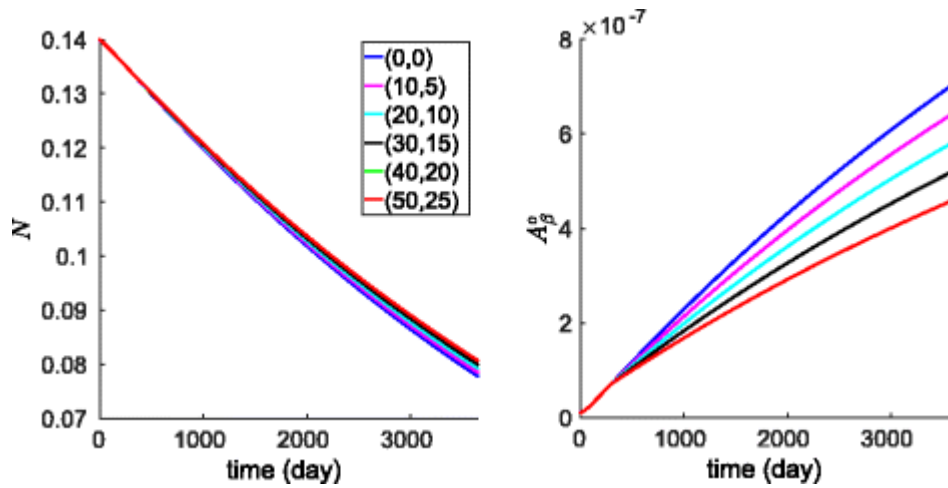


Figura 1 Tratamiento combinado. En *Mathematical model on Alzheimer's disease* - Wenrui Hao y Avner Friedman

[2]

Consideramos la terapia combinada para cualquier valor de etanercept (f) y aducanumab (h). Definimos la N eficacia de (f,h) como:

$$E_N(f, h) = \frac{N(f, h) - N(0,0)}{N(0,0)}$$

Donde la densidad de N se calcula al final de los 10 años. Por otro lado, definimos de forma análoga anti- $ab\beta$ eficacia como:

$$E_{A_\beta^0}(f, h) = \frac{A_\beta^0(0,0) - A_\beta^0(f, h)}{A_\beta^0(0,0)}$$

Donde la concentración de A_β^0 se calcula también al final de los 10 años. [1]

A continuación, hemos graficado como es la evolución de nuestros fármacos en un tiempo de 2000 días, simulado con Matlab.

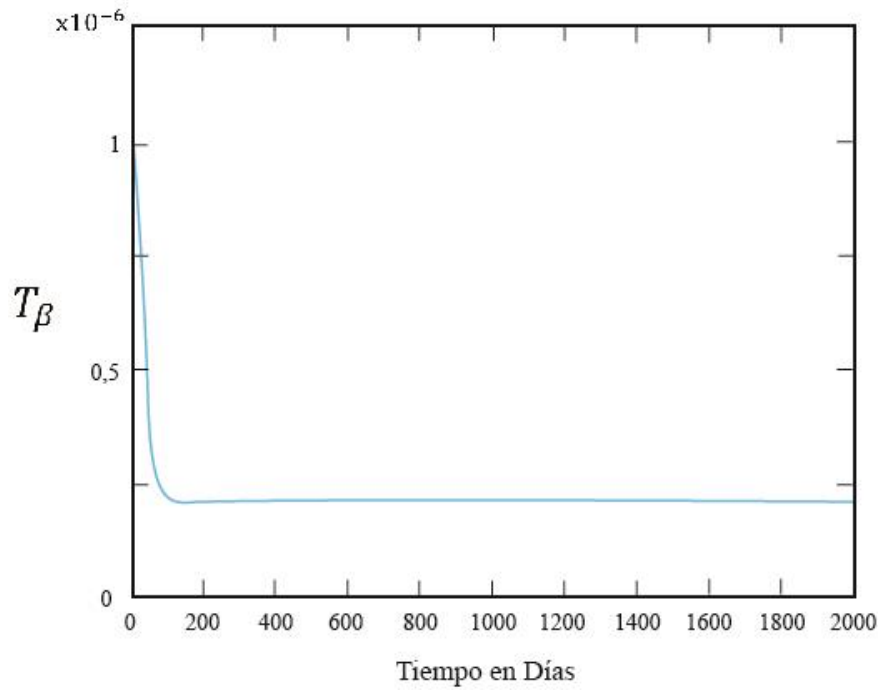


Figura 2

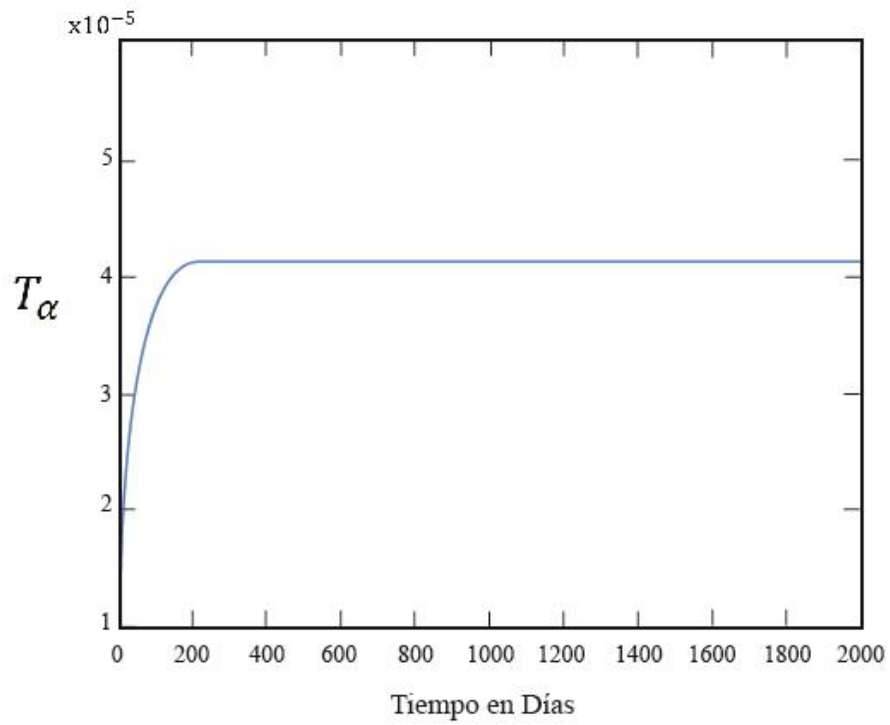


Figura 3

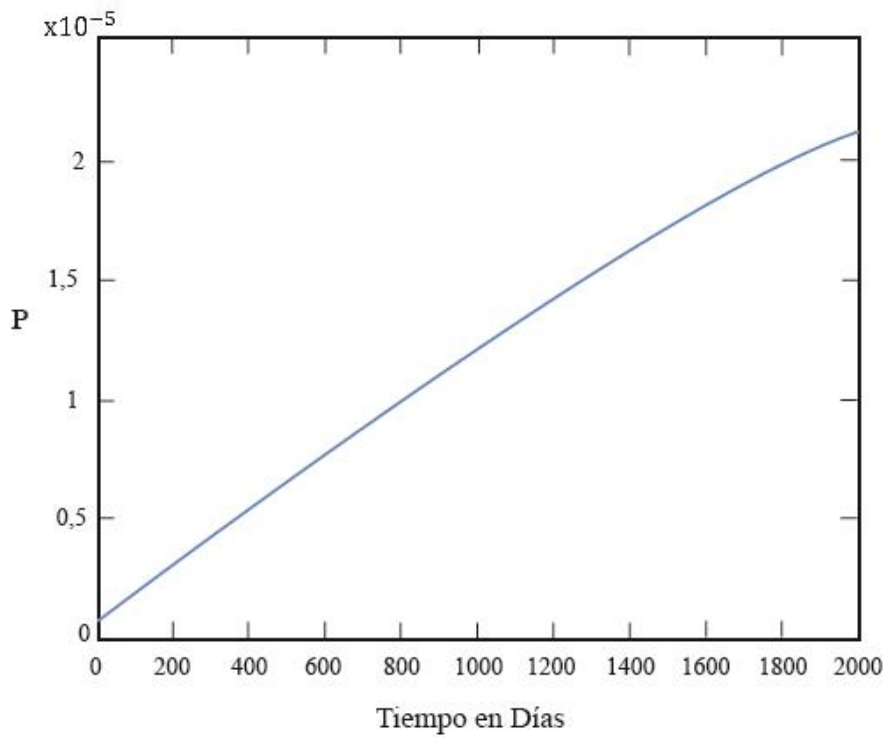


Figura 4

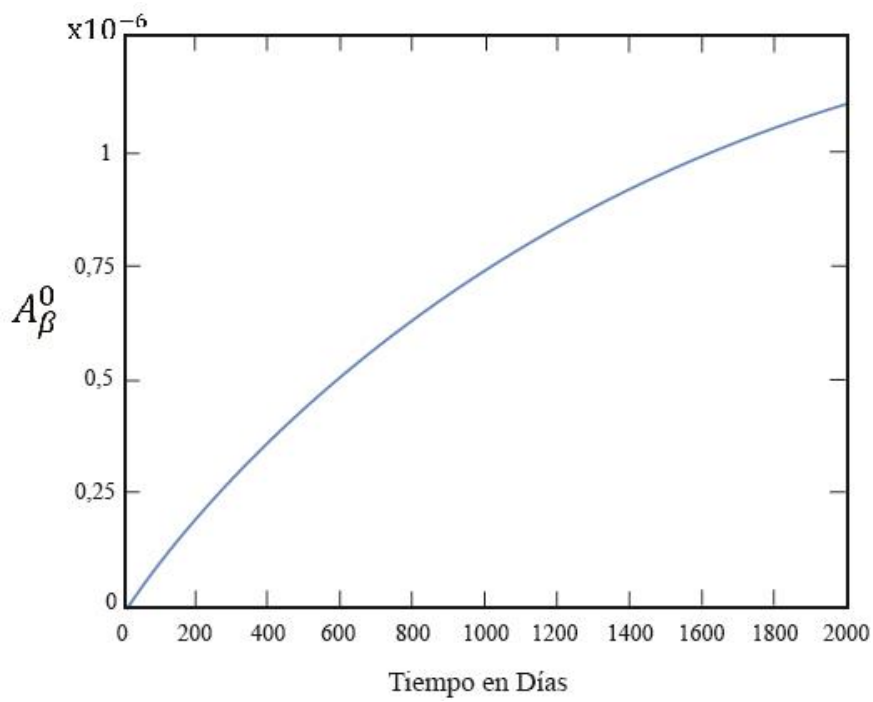


Figura 5

Se observa que tanto en la figura 2 como en la figura 3 se produce una estabilidad muy rápida de 0.25 y 0.4 respectivamente. Por otro lado, en la figura 4 y figura 5 se observa un aumento, pero más estable con el tiempo, aunque son más lentas a la hora de estabilizarse que las anteriores. De ahí la idea de poder combinar terapias para por hacer conseguir que esta estabilidad se consiga en un tiempo mucho menor.

4. Análisis de sensibilidad

Los sistemas biológicos, normalmente, consisten en un gran número de componentes que interactúan e implican distintos procesos en una variedad de escalas espaciales, temporales y biológicas. El modelado matemático y computacional es una parte clave de la biología, con ellos podemos reproducir modelos compuestos por varios parámetros que describen sistemas en escalas múltiples. Una de las principales dificultades para construir modelos de sistemas biológicos es la falta de parámetros precisos, valores que, a menudo, están relacionados con un alto grado de incertidumbre. Esta incertidumbre en los valores de los parámetros se puede incorporar en el proceso de modelado utilizando el análisis de sensibilidad, este nos relaciona las entradas del modelo incierto y la variación resultante en los resultados del modelo.

El análisis de sensibilidad también nos permite analizar efectos de las perturbaciones del sistema desde su estado normal e identificar los parámetros que son importantes para controlar el comportamiento del sistema. Esta información puede ser útil tanto en un contexto de “compresión”, sugiriendo hipótesis sobre mecanismos importantes en un sistema y un contexto de “diseño”, que sugiere como podemos intervenir en el sistema para producir ciertos comportamientos [2].

Asimismo, tenemos dos métodos estadísticos para la obtención de datos de forma aleatoria: el de Monte Carlo y el del Hipercubo Latino.

4.1. Simulación de Monte Carlo

El término Monte Carlo se aplica a un conjunto de métodos matemáticos que se empezaron a usar durante 1940 para el desarrollo de armas nucleares en Los Álamos, impulsados por la aparición de los ordenadores digitales modernos. El método de Monte Carlo consiste en resolver un problema mediante la invención de juegos de azar cuyo comportamiento simula algún fenómeno real gobernado por una distribución de probabilidad (por ejemplo, un proceso físico) o sirve para realizar un cálculo (por ejemplo, para evaluar una integral). Así, Monte Carlo es un proceso estocástico numérico, es decir, una secuencia de estados cuya evolución viene determinada por

sucesos aleatorios. Recordemos que un suceso aleatorio es un conjunto de resultados que se producen con cierta probabilidad. [2]

Los métodos basados en muestreo utilizan técnicas de Monte Carlo para explorar el g entre modelo de entradas y salidas. Para un modelo con k entradas $x = [x_1, x_2, \dots, x_k]$ un muestreo general basado en cinco pasos:

1. Definir las distribuciones D_1, D_2, \dots, D_k que caracterizan las incertidumbres en las entradas x .
2. Generar una muestra de tamaño N, x_1, x_2, \dots, x_N , a partir de las distribuciones definidas en el paso 1.
3. Evaluar el modelo para cada elemento en la muestra de entradas para obtener un conjunto de resultados del modelo: $y(x_i), i = 1, 2, \dots, N$.
4. Cuantificar y mostrar la incertidumbre en los resultados del modelo.
5. Explorar el mapeo entre las entradas inciertas y la incertidumbre de salida.

El resultado de cualquier análisis usando la técnica de Monte Carlo es muy sensible a las distribuciones de las variables de entrada, por tanto, la cartelización de esas distribuciones es probablemente la parte más importante de métodos basados en muestreo. La elección de la distribución dependerá del propósito del análisis y el conocimiento disponible sobre los valores de los parámetros. Cuando hay suficiente información disponible, se puede usar para asignar distribuciones específicas para cada parámetro, ya sea mediante el ajuste parámetro a distribuciones conocidas o el uso de técnicas de estimación de densidad no paramétrica. [2][6]

Cada parámetro el muestreo se guía por una función de densidad de probabilidad, es decir, normal, uniforme, exponencial, etc., según la información *a priori*. Si no hay datos *a priori*, debemos usar, por defecto, una distribución uniforme asignando un rango hipotético, de gran tamaño, con valores mínimos y máximos para los parámetros. Si existe conocimiento biológico que sugiera un valor más frecuente o esperado para un parámetro, una distribución uniforme sería la mejor opción.

Se pueden implementar varias estrategias de muestreo para realizar un análisis de sensibilidad como: el muestreo aleatorio, el método Monte Carlo o el algoritmo Hipercubo Latino (LHS). Para recrear las distribuciones del factor de entrada a través del muestreo, es probable que se requiera una gran cantidad de muestras. El problema principal con el muestro aleatorio es que puede requerir un gran número de muestras

para garantizar que se muestree apropiadamente el rango completo de cada entrada. El algoritmo Hipercubo Latino (LHS) fue desarrollado específicamente para abordar este problema y es, con diferencia, el esquema de muestreo más popular para realizar un análisis de densidad. [6][9]

4.2. Muestreo de Hipercubo Latino (LHS)

El muestreo de Hipercubo Latino pertenece a la clase de métodos de muestreo de Monte Carlo, y fue introducido por Mckay *et al* en 1979. El LHS permite una estimación no sesgada del modelo, con la ventaja de que requiere menos muestras que el muestreo aleatorio simple para lograr la misma precisión. El LHS es un muestreo denominado “muestreo estratificado sin técnica de reemplazo”, donde las distribuciones de parámetros aleatorios se dividen en N intervalos de probabilidad iguales que luego se muestrean. N representa el tamaño de la muestra. La elección para N debe ser al menos $k+1$, donde k es el número de parámetros variados, que, generalmente, es una cantidad grande para garantizar la precisión [2] [4].

El método LHS supone que el muestreo se realiza de manera independiente para cada parámetro, aunque si bien se ha desarrollado un procedimiento para imponer correlaciones entre los valores muestreados. El muestreo se realiza seleccionando aleatoriamente valores de cada función de densidad de probabilidad. Cada intervalo para cada parámetro se muestrea exactamente una vez (sin reemplazo) de modo que se explora todo el rango para cada parámetro [2][4].

Se genera una matriz (que llamamos matriz LHS) que consta de N filas para el número de simulaciones (tamaño de la muestra) y de k columnas correspondientes al número de parámetros variados. A continuación, se simulan N veces el modelo, usando cada combinación de valores de los parámetros (cada fila de la matriz LHS) [2] [5].

Modelo Matemático:

$$\begin{matrix} \dot{x} = g(x, \theta) & x \in \mathbb{R}^n & \longrightarrow & y = f(x, \theta) \\ & \theta \in \mathbb{R}^k & & \end{matrix}$$

El modelo matemático se representa como un sistema de ecuaciones lineales ordinarias, donde x es el vector de variables en un espacio n -dimensional \mathbb{R}^n y el vector de parámetros en un espacio \mathbb{R}^k . Para facilitar la notación, la salida es unidimensional y es una función de x y θ . [2]

Ejemplo esquema LHS:

Para un ejemplo con $n = 5$ y $k = 3$.

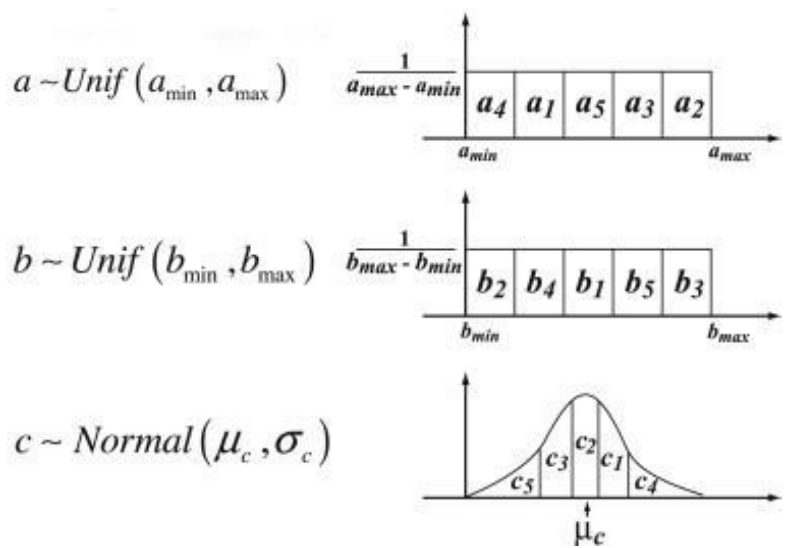


Figura 6. [2] A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Simeone Marino, Ian B. Hogue, Christian J. Ray, Denise E. Kirschner*

Le asignamos una distribución a cada parámetro k (a , b , c). Como el tamaño de nuestra muestra es $N=5$, cada intervalo se divide en cinco subintervalos equiprobables y se extraen muestras independientes de cada función de densidad de probabilidad, en este caso uniforme y normal. El subíndice representa la secuencia de muestreo [2].

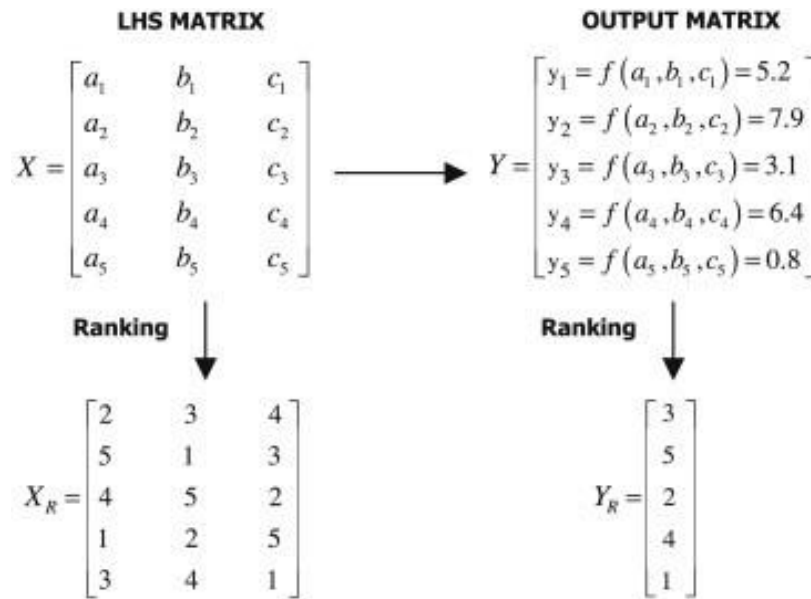


Figura 7. [2] A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Simeone Marino, Ian B. Hogue, Christian J. Ray, Denise E. Kirschner*

A continuación, vemos x, la matriz LHS, se construye sustituyendo las muestras de cada función de densidad de probabilidad. Cada fila de la matriz LHS representa una combinación única de valores de los parámetros muestreados sin reemplazo.

Al resolverse el modelo hipotético $x=g(x,0)$ cada valor obtenido se almacena en la matriz y, cada matriz, se transforma.

En esencia los pasos a seguir son:

- 1) Definimos una función de distribución para cada uno de los parámetros que tenemos del sistema. [3]
- 2) Tomamos un número N de simulaciones y dividimos el rango de cada parámetro en N intervalos equiprobables. Normalmente, como ya se ha comentado anteriormente, los modelos matemáticos aplicados a biología siguen distribuciones uniformes pero en caso de que no lo sean, el proceso a seguir sería [3]:

- Sea x un parámetro con función de densidad $f(x)$, distinta de una uniforme.

- Tenemos N valores muestreados de $x = [x_1, x_2, \dots, x_k]$; donde cada uno tiene un valor mínimo x_i^{min} y máximo x_i^{max} con $i = 1, 2, \dots, N$.
- Sea $F(x)$ la función de distribución del parámetro x . Y debe cumplir que $[F(x)]_{x_{min}}^{x_{max}} = 1$.
- El área de cada intervalo equiprobable es igual:

$$\frac{1}{N} = \int_{x_i^{min}}^{x_i^{max}} f(x) dx = F(x_i^{max}) - F(x_i^{min})$$

- El primer intervalo, x_1^{min} será igual al valor mínimo del rango de $f(x)$. Y x_1^{max} se calcula de la siguiente manera:

$$x_1^{max} = F^{-1} \left[F(x_1^{min}) + \frac{1}{N} \right]$$

- De forma análoga el resto de los intervalos se calcularán asignando a x_{i+1}^{min} el valor de x_i^{max} , donde x_{i+1}^{max} se calcula como:

$$x_{i+1}^{max} = F^{-1} \left[F(x_{i+1}^{min}) + \frac{1}{N} \right]$$

3) Creamos la matriz LHS de dimensiones $N \times K$ donde N es el número de simulaciones y K es el número total de parámetros del sistema. [3]

El método LHS es un tipo de muestreo sin reemplazamiento, en la que cada intervalo equiprobable es muestreado una sola vez. La matriz LHS se construye de la siguiente manera:

- Sea F la distribución conjunta del vector aleatorio \vec{X} de los *parámetros*.

- F_j es la distribución acumulada de \vec{X}_j , y $X_{i,j}$ es la j-ésima componen del vector i-ésimo.
- Supongamos que sea posible producir N vectores iid (independientes e idénticamente distribuidos) de estos parámetros, $\vec{Y}_1, \dots, \vec{Y}_N$, donde \vec{Y}_l tiene una correcta distribución conjunta F .
- Formamos una matriz $N \times K$ con los vectores \vec{Y} , siendo \vec{Y}_l la fila l-ésima de la matriz.
- Reemplazamos para toda columna de esta matriz todo elemento por su puesto en la columna. Llamamos a esta matriz R siendo r_{ij} elemento en fila i y columna j.
- Finalmente la tabla LHS es creada donde el elemento i,j viene dado por:

$$z_{i,j} = F_j^{-1} N^{-1} (r_{ij} + \xi_{ij} - 1)$$

Donde ξ_{ij} ($i = 1, \dots, N; j = 1, \dots, K$) son $N \times K$ variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas uniformemente entre 0 y 1. [3]

- 4) Muestreamos los valores de cada parámetro y realizamos las N simulaciones. Los índices conseguidos en la matriz LHS son reemplazados por los valores de los parámetros correspondientes conseguidos anteriormente. [3]
- 5) Realizamos el análisis de los resultados. Para finalizar, se introducen los valores de los parámetros en el sistema y se realiza un análisis de los resultados. [3]

5. Análisis de sensibilidad a nuestro modelo

Debemos tener en cuenta tanto los valores constantes explicados anteriormente en la leyenda de cada ecuación diferencial como los obtenidos mediante el método LHS, los cuales vamos a resolver usando el comando `lhsdesign` en Matlab y `ode23s` para la resolución de ecuaciones diferenciales.

El análisis de sensibilidad nos ayuda a saber qué medicamentos no funcionan y que fármacos tienen más probabilidades de funcionar. Llevamos a cabo un análisis de sensibilidad sobre los parámetros asociados con las tasas de producción y eliminación de: las tasas de mortalidad de N y las tasas de producción de TNF- α , TGG- β y MCP-1. [1]

Los parámetros del modelo son:

$$\lambda_N, \lambda_A, d_{NF}, d_{NT}, (\lambda_{T\alpha M_1}, \lambda_{T\alpha \hat{M}_1}) \gamma, (\lambda_{T\beta M}, \lambda_{T\beta \hat{M}}) \delta, \\ (d_{A\beta M}^0, (\lambda_{PA}, \lambda_{PM_2}) \xi, d_{A\beta \hat{M}}^0) \epsilon$$

Donde variamos $\lambda_N, \lambda_A, d_{NF}, d_{NT}$ entre $\frac{1}{2}$ y el doble de su valor que se encuentran en las leyendas de las ecuaciones y la variación de $\gamma, \delta, \xi, \epsilon$ es entre $\frac{1}{2}$ y 2. [1]

Siguiendo el modelo de análisis de sensibilidad descrito en el punto 3 realizamos un muestreo de hipercubo latino y generamos 2000 muestras para calcular los coeficientes de correlación de rango parcial (PRCC) en un tiempo de 10 años.

Los resultados se muestran en la Figura 8.

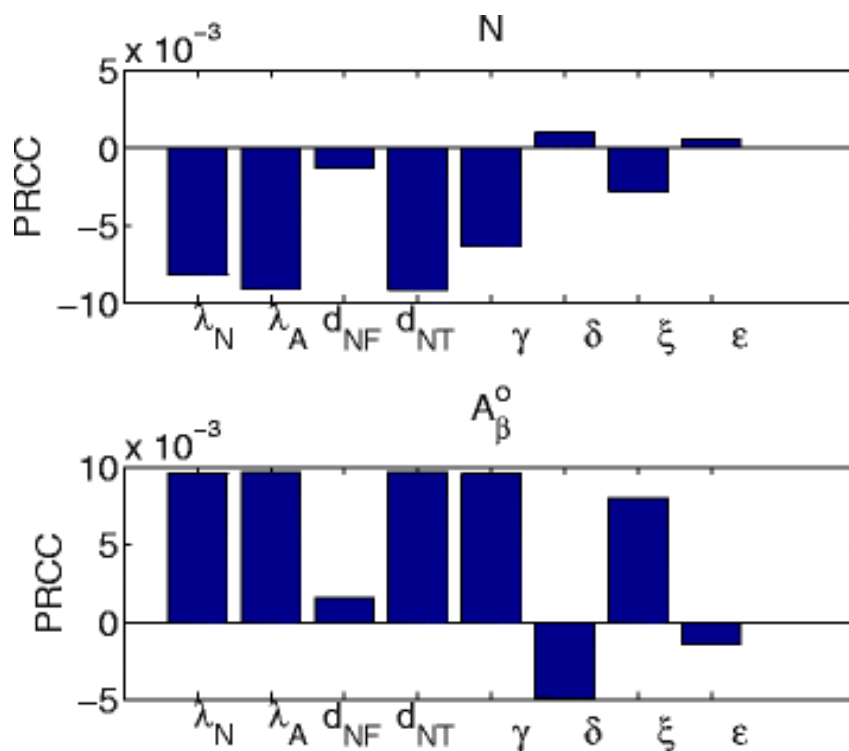


Figura 8 . [1] Los valores PRCC de diversos parámetros. En *Mathematical model on Alzheimer's disease* - Wenrui Hao y Avner Friedman

Un PRCC positivo, es decir, una correlación positiva para N nos indica que un aumento de dicho parámetro nos llevará a tener un aumento del número de neuronas vivas. Un PRCC negativo para N quiere decir que un aumento de dicho parámetro disminuirá el número de neuronas vivas [1].

Del modo un PRCC positivo para A_{β}^0 aumentará la concentración de A_{β}^0 y viceversa con un PRCC negativo.

Así, por ejemplo, vemos que con d_{NF} y d_{NT} están negativamente correlacionados con N y positivamente correlacionado con A_{β}^0 . Esto quiere decir que con un aumento de d_{NF} y d_{NT} hace que mueran más neuronas por lo que N disminuye y como resultado aumenta así A_{β}^0 .

Otro resultado a destacar es la diferencia entre la correlación de d_{NT} sean significativamente mayores que la correlación de d_{NF} , nos sugiere que un fármaco que bloquee el TNF- α sería el más eficaz [1].

Se observa que la correlación de ε con A_{β}^0 es negativa. De hecho, si ε se incrementa A_{β}^0 disminuye progresivamente. Para observar cómo afecta a N (número de neuronas vivas) notamos que si se reduce, entonces A_{β}^0 disminuye y, en consecuencia, t_0 disminuye y esto puede hacer que N aumente un poco. [1]

Podemos ver, además, que ε está efectivamente, correlacionada positivamente con N pero la correlación es pequeña. Los niveles de correlación sugieren que un fármaco anti- A_{β} , como el aducanumab, tendrá algunos efectos beneficiosos en la reducción del β -amiloide, pero poco beneficio en la disminución de la muerte de las neuronas [1].

5.1. Conclusiones respecto a los medicamentos

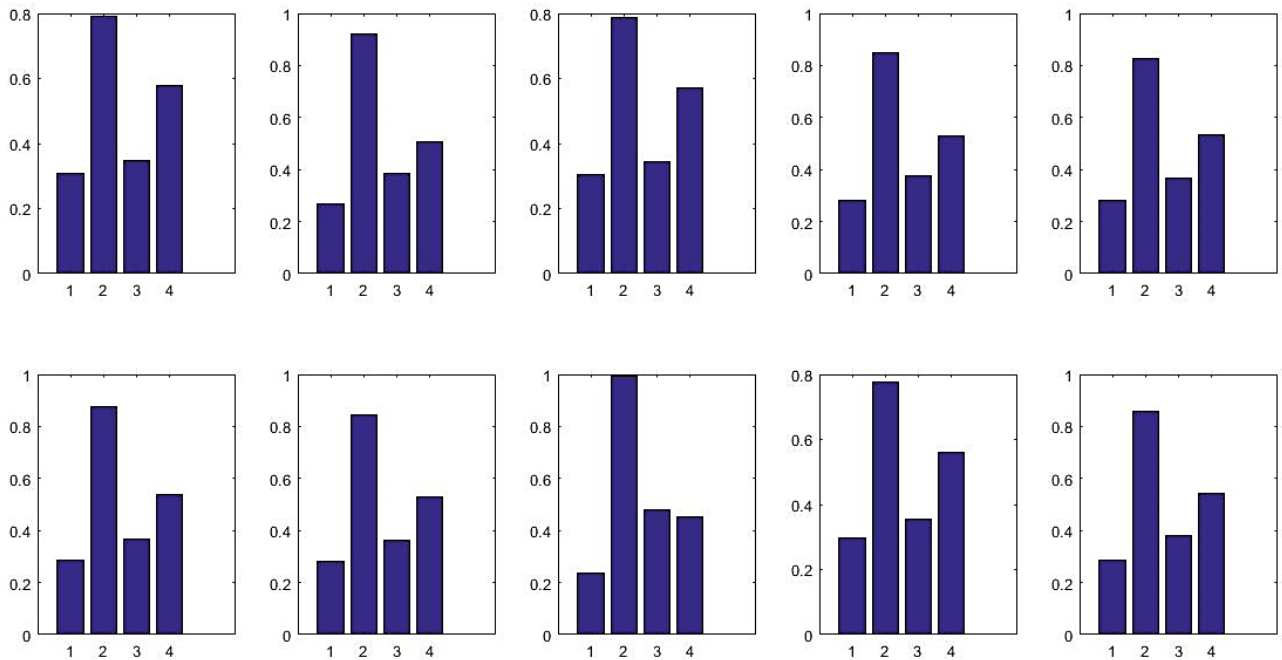


Figura 9

Estas 10 figuras representan la correlación existente entre N (número de neuronas vivas) y los 4 tipos de medicamentos: fármacos anti A_{β} , MPC-1 Inhibidor (bindarit), inhibidor de TGF- β , inhibidor de TNF- α asociados del 1 al 4 a las gráficas respectivamente.

Se observa como todos tiene una correlación positiva, es decir, todos los medicamentos surtirán en cierta medida algo de efecto y ralentizará el alzhéimer. Se observa que el medicamento 2, inhibidor de TGF- β , y el 4, inhibidor de TNF- α . Esto nos sugiere que una combinación

6. Método de diferencias finitas de líneas.

Tras haber hecho un análisis de sensibilidad, se ha realizado un estudio más exhaustivo de las ecuaciones. Para ello, se ha llevado a cabo un análisis semidiscreto en espacio, es decir, discretizamos variable espacio y dejamos la variable temporal continua.

Esta discretización se hace mediante la sustitución de las derivadas que aparecen en la ecuación por aproximaciones en diferencias siguiendo la siguiente estrategia:

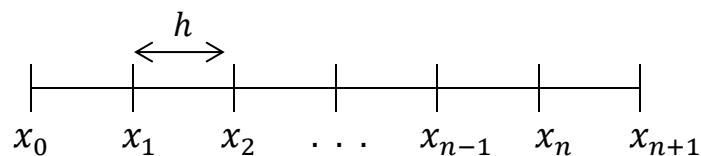
- Mallado del dominio.
- Sustitución de las derivadas espaciales por cocientes incrementales en función de evaluaciones de las incógnitas en los nodos de la malla.
- Aproximación de condiciones de contorno y condiciones iniciales.
- Resolución (numérica) de un sistema de ecuaciones lineales.

Con esto lo que se consigue es que todas las derivadas espaciales desaparecen, pero se mantiene las derivadas temporales obteniendo así un sistema de ecuaciones ordinarias. Este método se conoce como método de líneas. [11]

6.1. Diferencias finitas en problemas de contorno en una dimensión.

Para el método de líneas se ha realizado una discretización uniforme en una dimensión del problema de contorno en una dimensión, siguiendo los siguientes pasos:

- Tomamos el intervalo $[0, L]$ y realizamos una partición en $n + 1$ trozos de tamaño $h = \frac{L}{(n+1)}$ (distancia entre los nodos).



- Con n puntos interiores tendremos que $x_i = a + ih$, $\forall i = 1, \dots, n$
- Definimos los extremos como $a = x_0$ y $b = x_{n+1}$.

El teorema de Taylor nos proporciona una herramienta matemática que permite construir diferentes aproximaciones de las derivadas de mediante diferencias finitas.

Sea $u_i(t)$, como una aproximación de $u_i(x_i, t)$ $n + 1$ veces diferenciable en un entorno de $x_0 \in [0, L]$, entonces tendríamos que:

$$u_i(t) \sim u_i(x_i, t)$$

$$u_{i-1}(t) \sim u_i(x_{i-1}, t)$$

$$\forall i = 1, \dots, n$$

Usando el Teorema de Taylor de la función u definida anteriormente nos quedarían como aproximaciones:

$$u(x_i + h, t) = u(x_i, t) + u_x(x_i, t)h + \frac{1}{2}u_{xx}(x_i, t)h^2 + \frac{1}{6}u_{xxx}(x_i, t)h^3 + O(h^4)$$

$$u(x_i - h, t) = u(x_i, t) - u_x(x_i, t)h + \frac{1}{2}u_{xx}(x_i, t)h^2 - \frac{1}{6}u_{xxx}(x_i, t)h^3 + O(h^4)$$

Si se hace la suma de estas vemos que los factores impares desaparecen y queda:

$$u_{xx}(x_i, t) = \frac{u(x_i + h, t) - 2u(x_i, t) + u(x_i - h, t)}{h^2} + O(h^2)$$

Y se puede aproximar la segunda derivada como:

$$u_{xx}(x_i, t) \sim \frac{u_{i+1}(t) - 2u_i(t) + u_{i-1}(t)}{h^2} \quad \forall i = 1, \dots, n$$

6.2. Método de líneas finitas aplicado a nuestras ecuaciones

Como se ha visto anteriormente, el método descrito se va aplicar a las tres ecuaciones más efectivas en el alzhéimer. Estas son las que tenían una mejor correlación con el número de neuronas vivas:

$$\frac{\partial T_\alpha}{\partial t} - D_{T_\alpha} \Delta T_\alpha = \lambda_{T_\alpha M_1} M_1 + \lambda_{T_\alpha \hat{M}_1} \hat{M}_1 - d_{T_\alpha} T_\alpha + f T_\alpha \quad (1)$$

$$\frac{\partial T_\beta}{\partial t} - D_{T_\beta} \Delta T_\beta = \lambda_{T_\beta M} M_2 + \lambda_{T_\beta \hat{M}} \hat{M}_2 - d_{T_\beta} T_\beta + g \quad (2)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} - D_p \Delta P = \lambda_{PA}A + \lambda_{PM_2} - d_p P(1 + k) \quad (3)$$

A continuación, se va a escribir cada ecuación de una forma más simplificada, es decir, se va a renombrar cada variable constante como $C_1, C_2 \dots$ etc.

Tomamos una línea de longitud $[0,1]$ con $n=99$ puntos interiores, entonces tendríamos que $h = \frac{1}{100}$. Por tanto, nuestra ecuación en derivadas parciales estaría definida en $(0,1) \times [0, T)$.

Con lo cual, la ecuación (1) tendría esta forma:

$$\frac{\partial T_\alpha}{\partial t} = C_1 \Delta T_\alpha + C_2 + C_3 T_\alpha$$

$$C_1 = D_{T_\alpha}; \quad C_2 = \lambda_{T_\alpha M_1} M_1 + \lambda_{T_\alpha \hat{M}_1} \hat{M}_1; \quad C_3 = f - d_{T_\alpha}$$

Cambiando T_α por u_1 y escribiendo nuestras condiciones de contorno tenemos en dimensión espacial uno:

$$\begin{cases} (u_1)_t = C_1 (u_1)_{xx} + C_2 + C_3 u_1 & \text{en } (0,1) \times [0, T) \\ u_1(0, t) = 0 & \text{en } [0, T) \\ u_1(1, t) = 1 & \text{en } [0, T) \\ u_1(x, 0) = x^2 & \text{en } [0, 1] \end{cases}$$

Discretizando nos quedaría:

$$\begin{cases} (u_{1_i})' = C_1 \frac{u_{1_{i+1}} - 2u_{1_i} + u_{1_{i-1}}}{h^2} + C_2 + C_3 u_{1_i} & \forall i = 1, \dots, n \\ u_{1_0}(t) = 0 \\ u_{1_{n+1}}(t) = 1 \\ u_{1_i}(0) = x_i^2 \end{cases}$$

De forma análoga la ecuación (2) obtendríamos:

$$\frac{\partial T_\beta}{\partial t} = C_1 \Delta T_\beta + C_2 - C_3 T_\beta$$

$$C_1 = D_{T_\beta}; \quad C_2 = \lambda_{T_\beta M} M_2 + \lambda_{T_\beta \hat{M}} \hat{M}_2 + g; \quad C_3 = d_{T_\beta}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} (u_{2i})' = C_1 \frac{u_{2i+1} - 2u_{2i} + u_{2i-1}}{h^2} + C_2 + C_3 u_{2i} \quad \forall i = 1, \dots, n \\ u_{2_0}(t) = 0 \\ u_{2_{n+1}}(t) = 1 \\ u_{2_i}(0) = x_i^2 \end{array} \right.$$

Por último, para la ecuación (3):

$$\frac{\partial P}{\partial t} = C_1 \Delta P + C_2 - C_3 P$$

$$C_1 = D_p; \quad C_2 = \lambda_{PA} A + \lambda_{PM_2}; \quad C_3 = d_p(1 + k)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} (u_{3i})' = C_1 \frac{u_{3i+1} - 2u_{3i} + u_{3i-1}}{h^2} + C_2 + C_3 u_{3i} \quad \forall i = 1, \dots, n \\ u_{3_0}(t) = 0 \\ u_{3_{n+1}}(t) = 1 \\ u_{3_i}(0) = x_i^2 \end{array} \right.$$

Ahora observamos que gracias al método de líneas hemos conseguido pasar de una ecuación en derivadas parciales a una ecuación diferencial ordinaria que resolvemos con el comando `ode23s` en Matlab, el resultado obtenido lo representamos con el comando `mesh` y poder sacar conclusiones de estos.

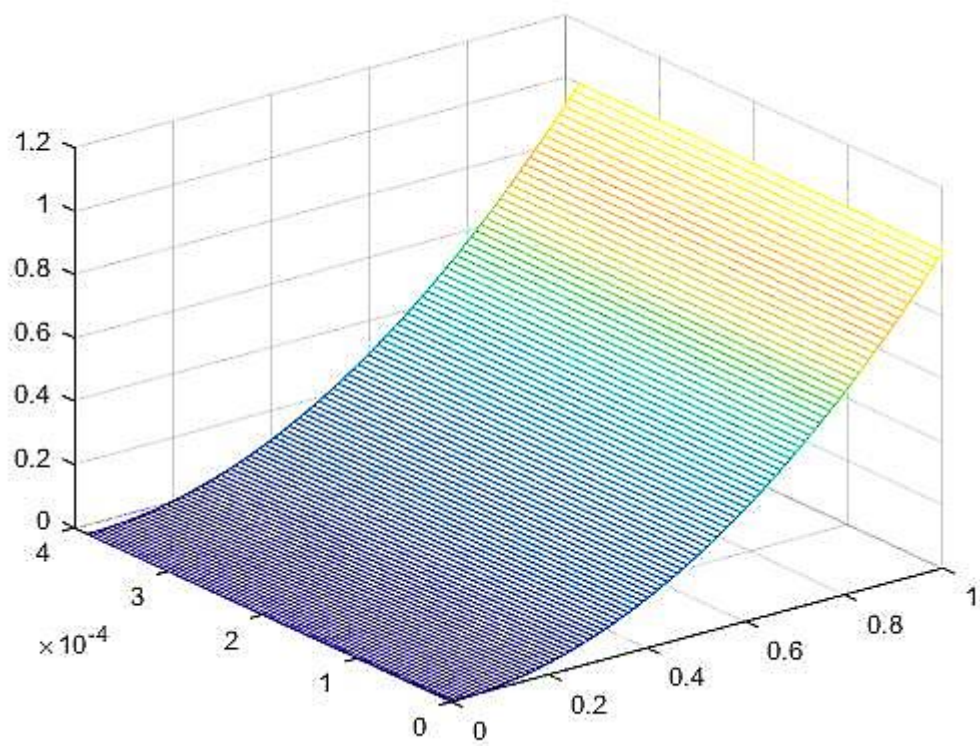


Figura 10

7. Conclusiones

El alzhéimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva e irreversible que destruye la memoria y las habilidades cognitivas. Actualmente no existe un medicamento que pueda curar, detener o incluso retrasar la progresión de la enfermedad. La esperanza de vida al momento del diagnóstico es de 10 años y, al morir, el 50% de las neuronas cerebrales ya han muerto.

Los pacientes con alzhéimer muestran una agregación anormal de beta-amiloide ($A\beta^0$) y marañas neurofibrilares (NFT) de proteínas tau. Las marañas neurofibrilares destruyen los microtúbulos en las neuronas. Los oligómeros solubles activan microglías, iniciando así una respuesta inflamatoria [1].

Nuestro análisis es consistente con los datos experimentales que indica que la inflamación puede ser un iniciador temprano del alzhéimer, mucho antes de la formación de la placa senil. Asimismo, hay que tener más en cuenta la idea de analizar en un primer lugar las señales inflamatorias y las alteraciones anteriores que involucran la microglía como un nodo clave para definir mejor el inicio del alzhéimer y, de esta forma, comprender los mecanismos para la prevención y el tratamiento efectivos de la enfermedad.

El análisis matemático realizado es una aproximación inicial para estudiar el alzhéimer por lo puede dar todas las vías de comunicación celular entrelazadas entre sí, ya que se hacen algunas suposiciones con respecto al mecanismo de las interacciones que involucran amiloide, tau y neurofilamentos. Este modelo matemático se centró en la progresión del alzhéimer en términos de muerte neuronal y agregación de amiloide β .

Sin embargo, sirve como un proceso de provocación y construcción de una hipótesis que debería alentar el análisis de los medicamentos como el aducanumab. Los datos experimentales futuros que examinen las relaciones entre microglías, astrogliás y neuronas nos permitirán refinar mejor nuestro modelo e implementar parámetros más realistas a nuestras ecuaciones [1].

Además, el método de diferencias finitas nos ayuda a seguir investigando acerca de estos medicamentos destinados a la ralentización del alzhéimer. Aunque hace falta un mejor conocimiento de los datos a usar para seguir con las simulaciones.

8. Códigos de Matlab

Código obtención de parámetros constantes:

```
clear all
n=2000; % sets
p=12; % parameters
% LHS
C=lhsdesign(n,p);
% Intervalos datos
C(:,1)=0.5+C(:,1)*((2*8*10^-9)-0.5);
C(:,2)=0.5+C(:,2)*((2*8*10^-10)-0.5);
C(:,3)=0.5+C(:,3)*((2*3.4*10^-4)-0.5);
C(:,4)=0.5+C(:,4)*((2*3*10^-2)-0.5);
C(:,5)=0.5+C(:,5)*((2*3*10^-2)-0.5);
C(:,6)=0.5+C(:,6)*((2*1.5*10^-2)-0.5);
C(:,7)=0.5+C(:,7)*((2*1.5*10^-2)-0.5);
C(:,8)=0.5+C(:,8)*((2*1.5*10^-2)-0.5);
C(:,9)=0.5+C(:,9)*((2*2*10^-3)-0.5);
C(:,10)=0.25+C(:,10)*((4*6.6*10^-8)-0.25);
C(:,11)=0.25+C(:,11)*((4*1.32*10^-7)-0.25);
C(:,12)=0.5+C(:,12)*((2*10^-2)-0.5);

% Vector que nos indica el valor máximo de C en los 10 días en cada
una de las 2000 simulaciones
%vector_max_C=[];
for i=1:500
% Valor inicial de C, y que por tanto comienza siendo el mayor C
maxC=1000;

% Nombre de los parámetros
landan=C(i,1); landaa=C(i,2); dnf=C(i,3);
dnt=C(i,4); landatm=C(i,5); landatm_=C(i,6);
landatbm=C(i,7); landatbm_=C(i,8); dabm=C(i,9); landapa=C(i,10);
landapm2=C(i,11); dabm_=C(i,12);

%Valores de la primera ecuacion
DTalpha=6.55*10^-2; dtalpha=55.45; f=10*dtalpha; M1=0.02; M1_=0.04;

%Valores de la segunda ecuacion
DTbeta=6.55*10^-2; dtbeta=3.33*10^-2; g=10*dtbeta*2.5*10^-7; M2=M1;
M2_=0.007;

%Valores de la tercera ecuacion
Aibeta=10^-6; absN=0.18*10^-5; landaN=8*10^-9; N0=0.14;
landaA=8*10^-10; A0=0.14; tetha=0.9; h=10; k_=10^3; N=0.24; A=0.14;

%Valores de la cuarta ecuacion
Dp=1.2*10^-1; dp=1.73; k=10;

% Definición de función vectorial
F=@(t,X) [DTalpha*del2(X(1))+landatm*M1+landatm_*M1_-dtalpha*X(1)-
f*X(1);
DTbeta*del2(X(2))+landatbm*M2+landatbm_*M2_-dtbeta*X(2)+g;
Aibeta*abs(absN)+landaN*(N/N0)+landaA*(A/A0)-
(dabm_*(M1_+tetha*M2_)+dabm*(M1+tetha*M2)*(1+h))*(X(3)/(X(3)+k_));
Dp*del2(X(4))+landapa*A+landapm2*M2-dp*X(4)*(1+k)];
```

```

% Datos iniciales
X(1)=10^-3; X(2)=1; X(3)=0.1; X(4)=1; X(5)=0.2;

% Intervalo de tiempo
a=0; b=2000;

% Utilizamos la función ode23s
[t,y] = ode23s(F,[a,b],[X(1); X(2); X(3); X(4)]);

hold on
plot(t,y(:,1),t,y(:,2),t,y(:,3),t,y(:,4))
hold off

end

% Calculamos cual es el mayor C obtenido

for k=1:length(y(:,2))
if maxC<y(k,4) maxC=y(k,4);
end
end

end

% Guardamos el mayor C en el vector

vector_max_C(i)=maxC;

% Creamos dos vectores de longitud 2000

menores(2000)=0;
mayores(2000)=0;

% Averiguamos que simulaciones han obtenido un valor máximo de C menor
% a 22500 y cuales han obtenido un valor superior a 22500

for i=1:2000
if vector_max_C(i)<22500 menores(i)=1;
else
mayores(i)=1;
end
end
hold on

for i=1:2000

plot(C(i,10), C(i,4), '*b'), grid on, title('FontSize',18),
xlabel('FontSize',18), ylabel('FontSize',18)

end

```

Código análisis de sensibilidad:

```
n=2000; % sets
p=12; % parameters
% LHS
C=lhsdesign(n,p);
% Intervalos datos
C(:,1)=0.5+C(:,1)*((2*8*10^-9)-0.5);
C(:,2)=0.5+C(:,2)*((2*8*10^-10)-0.5);
C(:,3)=0.5+C(:,3)*((2*3.4*10^-4)-0.5);
C(:,4)=0.5+C(:,4)*((2*3*10^-2)-0.5);
C(:,5)=0.5+C(:,5)*((2*3*10^-2)-0.5);
C(:,6)=0.5+C(:,6)*((2*1.5*10^-2)-0.5);
C(:,7)=0.5+C(:,7)*((2*1.5*10^-2)-0.5);
C(:,8)=0.5+C(:,8)*((2*1.5*10^-2)-0.5);
C(:,9)=0.5+C(:,9)*((2*2*10^-3)-0.5);
C(:,10)=0.25+C(:,10)*((4*6.6*10^-8)-0.25);
C(:,11)=0.25+C(:,11)*((4*1.32*10^-7)-0.25);
C(:,12)=0.5+C(:,12)*((2*10^-2)-0.5);

% Vector que nos indica el valor máximo de C en los 10 días en cada
una de las 2000 simulaciones
%vector_max_C=[];
for i=1:5
% Valor inicial de C, y que por tanto comienza siendo el mayor C
maxC=1000;

% Nombre de los parámetros
landan=C(i,1); landaa=C(i,2); dnf=C(i,3);
dnt=C(i,4); landatm=C(i,5); landatm_=C(i,6);
landatbm=C(i,7); landatbm_=C(i,8); dabm=C(i,9); landapa=C(i,10);
landapm2=C(i,11); dabm_=C(i,12);

%Valores de la primera ecuacion
DTalpha=6.55*10^-2; dtalpha=55.45; f=10*dtalpha; M1=0.02; M1_=0.04;

%Valores de la segunda ecuacion
DTbeta=6.55*10^-2; dtbeta=3.33*10^-2; g=10*dtbeta*2.5*10^-7; M2=M1;
M2_=0.007;

%Valores de la tercera ecuacion
Aibeta=10^-6; absN=0.18*10^-5; landaN=8*10^-9; N0=0.14;
landaA=8*10^-10; A0=0.14; tetha=0.9; h=10; k_=10^3; N=0.24; A=0.14;

%Valores de la cuarta ecuacion
Dp=1.2*10^-1; dp=1.73; k=10;

%Valores de la quinta ecuacion
fi=1.5*10^-2; Kfi=3.36*10^-10; talpha=2*10^-5; Ktalpha=4*10^-5;
I10=10^-5;
KI10=2.5*10^-6;

% Definición de función vectorial
F=@(t,X)[DTalpha*del2(X(1))+landatm*M1+landatm_*M1_-dtalpha*X(1)-
f*X(1);
DTbeta*del2(X(2))+landatbm*M2+landatbm_*M2_-dtbeta*X(2)+g;
Aibeta*abs(absN)+landaN*(N/N0)+landaA*(A/A0)-
(dabm_*(M1_+tetha*M2_)+dabm*(M1+tetha*M2)*(1+h))*(X(3)/(X(3)+k_));
Dp*del2(X(4))+landapa*A+landapm2*M2-dp*X(4)*(1+k);
```

```

-dnf*(fi/(fi+Kfi)*X(5))-dnt*(talpa/(talpa+Ktalpa)*(1/(1+
(I10/KI10))))*X(5)];

% Datos iniciales
X(1)=10^-3; X(2)=1; X(3)=0.1; X(4)=1; X(5)=0.2;
% Intervalo de tiempo
a=0; b=2000;

% Utilizamos la función ode23s
[t,y] = ode23s(F,[a,b],[X(1); X(2); X(3); X(4); X(5)]);

%Creamos una matriz de correlaciones entre los medicamentos y la
ultima
%ecuacion que corresponde con la muerte neuronal
rxx=corrcoef(y);

%hacemos una simulacion de 10 graficas viendo la correlacion entre
estas
subplot(2,5,i)
bar(rxx(5,1:4),'group')

end

```

Código diferencias finitas:

Función:

```
function du = F(t,u)
global h p n
%datos ecuacion 1
DTalpha=6.55*10^-2; dtalpha=55.45; f=10*dtalpha; M1=0.02; M1_=0.04;
landatm=3*10^-2; landatm_=3*10^-2;
C11=DTalpha; C22=landatm*M1+landatm_*M1_; C33=f-dtalpha;

%datos ecuacion 2
%DTbeta=6.55*10^-2; dtbeta=3.33*10^-2; g=10*dtbeta*2.5*10^-7; M2=0.02;
M2_=0.007;
%landatbm=1.5*10^-2; landatbm_=1.5*10^-2;
%C11=DTbeta; C22=landatbm*M2+landatbm_*M2_+g; C33=dtbeta;

%datos ecuacion 3
%Dp=1.2*10^-1; dp=1.73; k=10;
%landapa=6.6*10^-8; landapm2=1.32*10^-7;
%C11=Dp; C22=landapa+landapm2; C33=dp*(1+k);

du = zeros(n,1);
du(1) = 0;
for i = 2:n
    du(i) = ((C11/(h^2))*(u(i+1)-2*u(i)+u(i-1))+C22+C33*u(i));
end
du(n+1) = 1;
end
```

Método de línea:

```
clear all
global h p n
%condiciones
a = 0;
b = 1;
n = 100;
h = (b-a)/n;
condicion=a:h:b;
cond_ini=condicion.^2;

%Constantes ecuacion 1
%DTalpha=6.55*10^-2; dtalpha=55.45; f=10*dtalpha; M1=0.02; M1_=0.04;
%landatm=3*10^-2; landatm_=3*10^-2;
%C11=DTalpha; C22=landatm*M1+landatm_*M1_; C33=f-dtalpha;

%Constantes ecuacion 2
%DTbeta=6.55*10^-2; dtbeta=3.33*10^-2; g=10*dtbeta*2.5*10^-7; M2=0.02;
M2_=0.007;
%landatbm=1.5*10^-2; landatbm_=1.5*10^-2;
%C11=DTbeta; C22=landatbm*M2+landatbm_*M2_+g; C33=dtbeta;

%Constantes ecuacion 3
%Dp=1.2*10^-1; dp=1.73; k=10;
%landapa=6.6*10^-8; landapm2=1.32*10^-7;
```

```
%C11=Dp; C22=landapa+landapm2; C33=dp*(1+k);

%resolucion de la ecuacion
[t, u] = ode23s(@F, [0 1], cond_ini');

%dibujo de la solucion
mesh(condicion,t(1:2,:),u(1:2,:))
```

9. Bibliografía

- [1] HAO, Wenrui, FRIEDMAN, Avner (2016), "Mathematical model on Alzheimer's disease", *BMC Systems Biology BMC series - open*, 18 noviembre.
En: <https://bmcsystbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12918-016-0348-2>
- [2] SIMEONE MARINO, IAN B. HOGUE, CHRISTIAN J. RAY, DENISE E. KIRSCHNER. (2008)
"A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology"
- [3] S.M. BLOWER AND H. DOWLATABADIT . (2017) ,"Sensitivity and Uncertainty Analysis of Complex Models of Disease Transmission: an HIV Model, as an Example"
- [4] M. D. MCKAY AND R. J. BECKMAN . (1979), "A Comparison of Three Methods for Selecting Values of Input Variables in the Analysis of Output from a Computer Code"
- [5] HELTON, J.C., DAVIS, F.J. (2003), "Latin Hypercube Sampling and the Propagation of Uncertainty in Analyses of Complex Systems", *Reliability Engineering & System Safety*, Vol. 81, pp. 23-69. En: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0951832003000589>
- [6] GÓMEZ-CADENAS, J.J. (2005), *El Método de Monte Carlo*. En:
<http://benasque.org/benasque/2005tae/2005tae-talks/213s3.pdf>
- [7] Application of Latin Hypercube Sampling in the Immune Genetic Algorithm for Solving the Maximum Clique Problem Zhou Benda and Chen Minghua Dept. of Mathematics & Physics West Anhui University Lu'an, China
- [8] RANKA, Sanjay, SAHNI, Sartaj, *Hypercube Algorithms with Applications to Image Processing and Pattern Recognition*, Bilkent University Lecture Series
- [9] ILLANA, José Ignacio (2013), *Métodos Monte Carlo*, Universidad de Granada. En:
<http://www.ugr.es/~jillana/Docencia/FM/mc.pdf>
- [10] HELTON, J.C., DAVIS, F.J. (2003), "Latin Hypercube Sampling and the Propagation of Uncertainty in Analyses of Complex Systems", *Reliability Engineering & System Safety*, Vol. 81, pp. 23-69. En: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0951832003000589>
- [11] GENEROSA FERNANDEZ MANIN, GUILLERMO GARCIA LOMBA.(2017), "Métodos numéricos par ecuaciones en derivadas parciales"
- [12] SAMIR HAMDÍ ,WILLIAM E. SCHIESSER , GRAHAM W. GRIFFITHS. (2009), "Method of Lines"
- [13] <https://knowalzheimer.com/quien-fue-alois-alzheimer/>
- [14] <http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadpaciente/e003.htm>

