

ANÁLISIS TEÓRICO DE UN PROBLEMA DE CONTROL ÓPTIMO ASOCIADO A UN
MODELO DE CAMPO DE FASE QUE DESCRIBE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES
CEREBRALES CON EFECTOS TERAPÉUTICOS

JUAN JOSÉ FORERO HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE MATEMÁTICAS
BUCARAMANGA

2024

ANÁLISIS TEÓRICO DE UN PROBLEMA DE CONTROL ÓPTIMO ASOCIADO A UN
MODELO DE CAMPO DE FASE QUE DESCRIBE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES
CEREBRALES CON EFECTOS TERAPÉUTICOS

JUAN JOSÉ FORERO HERNÁNDEZ

Trabajo de grado para optar al título de
Matemático

Director

Élder Jesús Villamizar Roa

Ph.D. en Matemáticas.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE MATEMÁTICAS

BUCARAMANGA

2024

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado especialmente a mi abuelo
Laurentino Forero, QEPD, y a mis padres
por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi asesor el Ph.D Élder Jesús Villamizar Roa por su excepcional orientación, dedicación, disposición, apoyo y paciencia a lo largo del proceso de desarrollo de este proyecto; sus aportes, conocimientos, enseñanzas, observaciones y sugerencias hicieron posible el desarrollo de este trabajo.

A mi padre Jose Forero y a mi abuela Diocelina Maldonado, quienes han sido un apoyo incondicional en todo proyecto que he realizado.

A mi familia y amigos, que a pesar de las dificultades estuvieron conmigo, brindándome apoyo y motivación.

CONTENIDO

	pág.
Introducción	9
1 Preliminares	20
1.1 Espacios de funciones	20
1.2 Preliminares adicionales del Análisis Funcional	23
2 Análisis teórico	34
2.1 Problema auxiliar	35
3 Problema de control óptimo	50
3.1 Formulación del problema de control	50
3.2 La aplicación control-estado	52
3.3 Existencia de solución óptima	59
3.4 Condiciones de optimalidad	62
4 Análisis numérico	67
4.1 Esquema numérico	67
4.1.1 Positividad, principio del máximo y buena postura	70
4.2 Esquema numérico para el problema de control	76
4.3 Simulación del problema de control óptimo	78
4.3.1 Configuración computacional	79
4.3.2 Resultados de las simulaciones	80

LISTA DE FIGURAS

		pág.
1	Imagen que ilustra un tumor cerebral vascular. El tumor se divide radialmente en tres partes que representan el borde proliferativo (anillo exterior), la zona hipóxica (parte media) y el nucleo necrótico (área interior). Imagen producida por el autor.	11
2	Imagen que ilustra el proceso de vascularización de un tumor. Imagen producida por el autor con los programas ¹ y ²	12
3	Gráficas que muestran la geometría de las funciones involucradas en $\Psi(u, \nabla u, \sigma)$	14
4	Comparación de $\Psi_u^{ch}(u, \sigma)$ con $-\partial\Psi_u^{ch}(u, \sigma)/\partial u$ para distintos casos de controles perturbando a $m(\sigma)$. Estos controles satisfacen la desigualdad $0 = \mathbf{c}_0 < \mathbf{c}_1 < \mathbf{c}_2$.	15
5	Comparación de $\delta(u, \sigma)$ y de $u(1 - u)\delta(u, \sigma)$ para distintos casos de controles perturbando a $m(\sigma)$. Estos controles satisfacen la desigualdad $0 = \mathbf{c}_0 < \mathbf{c}_1 < \mathbf{c}_2$.	17
2.1	Gráfico de la función $k(r)$	35
4.1	diám(K) y $\rho(K)$ para un triángulo K en \mathbb{R}^2	68
4.2	Cambio del volumen de u respecto del tiempo.	81
4.3	Evolución del tumor u sin aplicar controles. El diseño de la geometría del dominio es de elaboración del autor.	82
4.4	Evolución del oxígeno σ sin aplicar controles. El diseño de la geometría del dominio es de elaboración del autor.	83
4.5	Comparación de los controles óptimos obtenidos vs los controles iniciales. Para esta simulación se consideraron $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_6 = k_7 = 10^{10}$.	84

¹ Adobe Inc. *Adobe Photoshop*. URL: <https://www.adobe.com/co/products/photoshop.html>.

² Adobe Inc. *Adobe Firefly*. URL: <https://firefly.adobe.com/>.

4.6	Comparación del control óptimo obtenido vs los controles iniciales. Para esta simulación se consideraron $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_7 = 10^{10}$	85
4.8	Comparación del crecimiento del tumor sin y con los controles óptimos.	86
4.7	Comparación de los controles óptimos obtenidos vs los controles iniciales. Para esta simulación se consideraron $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_6 = 10^{10}$	86
4.9	Volumen producido por distintos parámetros.	87

Índice de tablas

	pág.
4.1 Parámetros usados en la dinámica tumoral y del oxígeno. Los parámetros con * fueron tomados de ³ , y con * de ⁴	79
4.2 Parámetros usados en las condiciones iniciales de los fármacos citotóxicos y antiangiogénicos. Los parámetros con * fueron tomados de ⁵	80
4.3 Valores del funcional y las normas de las gradientes para cada iteración del primer experimento.	84
4.4 Valores del funcional y las normas de las gradientes para cada iteración del segundo experimento.	85
4.5 Valores del funcional y las normas de las gradientes para cada iteración del tercer experimento.	86

³ Colli P., H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca. «Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth». En: *Mathematical Models & Methods in Applied Sciences: M3AS* 31.2 (2021), págs. 1419-1468. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202521500299>.

⁴ López-Agredo J. L., Rueda-Gómez, D. A., Villamizar-Roa, É. J. «Numerical analysis of a mathematical model describing the evolution of hypoxic glioma cells.» En: *Computers & Mathematics With Applications* 131 (2023), págs. 138-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2022.12.010>.

⁵ Colli P., H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca. «Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth». En: *Mathematical Models & Methods in Applied Sciences: M3AS* 31.2 (2021), págs. 1419-1468. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202521500299>.

RESUMEN

TÍTULO: ANÁLISIS TEÓRICO DE UN PROBLEMA DE CONTROL ÓPTIMO ASOCIADO A UN MODELO DE CAMPO DE FASE QUE DESCRIBE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CEREBRALES CON EFECTOS TERAPÉUTICOS *

AUTOR: JUAN JOSÉ FORERO HERNÁNDEZ **

PALABRAS CLAVE: GLIOMA, INVASIÓN TUMORAL, ANÁLISIS NUMÉRICO, ANÁLISIS TEÓRICO, CONTROL OPTIMO, MODELO MATEMÁTICO.

DESCRIPCIÓN:

El presente trabajo estudia la existencia y unicidad de un modelo matemático compuesto por un sistema no lineal acoplado de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales (EDP) que describe la evolución espacio-temporal de un tumor glioma con condiciones de frontera de tipo Neumann homogéneas. Asimismo, se demuestra la positividad de las variables y un principio del máximo para la variable del tumor.

Además, se aborda un problema de control óptimo con el objetivo de determinar la dosis más efectiva de un fármaco citotóxico y una terapia antiangiogénica para combatir el tumor de manera óptima. En el trabajo se demuestra la existencia de solución óptima para el problema de control y se presentan condiciones necesarias de optimalidad de primer orden.

Finalmente, se propone un esquema numérico para aproximar el problema de control basado en el método del mayor descenso, combinado con aproximaciones de las ecuaciones de estado y las ecuaciones adjuntas, basadas en el método de los elementos finitos y diferencias finitas para las discretizaciones espacial y temporal, respectivamente. Asimismo, se presentan algunas simulaciones realizadas mediante el software Freefem++. Estas simulaciones no solo respaldan la validez de los esquemas propuestos, sino que también proporcionan una visión práctica del comportamiento del modelo en diferentes escenarios.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Matemáticas. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Ph.D en matemáticas.

ABSTRACT

TITLE:THEORETICAL ANALYSIS OF AN OPTIMAL CONTROL PROBLEM ASSOCIATED WITH A PHASE FIELD MODEL DESCRIBING THE EVOLUTION OF BRAIN TUMORS WITH THERAPEUTIC EFFECTS *

AUTHOR: JUAN JOSÉ FORERO HERNÁNDEZ **

KEYWORDS: GLIOMA, TUMOR INVASION, NUMERICAL ANALYSIS, THEORETICAL ANALYSIS, OPTIMAL CONTROL, MATHEMATICAL MODEL.

DESCRIPTION:

The present work studies the existence and uniqueness of a mathematical model composed of a coupled nonlinear system of partial differential equations (PDE) that describes the spatio-temporal evolution of a glioma tumor with homogeneous Neumann-type boundary conditions. Likewise, the positivity of the variables and a principle of the maximum for the tumor variable are demonstrated.

In addition, an optimal control problem is addressed with the aim of determining the most effective dose of a cytotoxic drug and antiangiogenic therapy to fight the tumor optimally. The work demonstrates the existence of an optimal solution for the control problem and presents the necessary conditions of first-order optimality.

Finally, a numerical scheme is proposed to approximate the control problem based on the method of the greatest descent, combined with approximations of the equations of state and the adjoining equations, based on the method of finite elements and finite differences for spatial and temporal discretizations, respectively. In addition, some simulations carried out using the Freefem++ software are presented. These simulations not only support the validity of the proposed schemes, but also provide a practical insight into the behavior of the model in different scenarios.

* Bachelor Thesis

** Faculty of Sciences. School of Mathematics. Director: Elder Jesús Villamizar Roa, Ph.D in mathematics.

Introducción

Los tumores en el sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo variado de neoplasias¹ que afectan al cerebro y la médula espinal. Estas formaciones anormales pueden ser benignas (de crecimiento lento, con una propagación lenta o nula) o malignas (de crecimiento rápido, invasivos y potencialmente mortales). La clasificación de los tumores del SNC ha sido estandarizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los grados Grados I-IV según el nivel de malignidad dado por la histología del tumor, siendo los grados III y IV los tumores altamente peligrosos.

Cada tipo de tumor del SNC posee características distintivas, tamaños y grados de malignidad particulares, lo que influye en las opciones de tratamiento y el pronóstico para los pacientes afectados. Algunos de estos se originan en las células gliales (también denominadas células neurogliales), entre las que se encuentran los astrocitos, que mantienen un entorno químico apropiado para la señalización neuronal, y los oligodendrocitos, que aportan mielina² alrededor de algunos axones³ permitiendo una eficiencia en los impulsos eléctricos a lo largo de las neuronas y las células microgliales cuya función es principalmente el mantenimiento del entorno neuronal actuando como células inmunitarias⁴.

De manera general, los tumores que se originan a partir de estas células son llamados “gliomas”, los cuales son tumores altamente invasivos que presentan una composición celular compleja, lo que dificulta su identificación precisa mediante técnicas de imágenes

¹ Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido, o no se mueren cuando deberían (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. Junio, 2023. <https://www.cancer.gov>).

² Sustancia grasa que cubre y protege los nervios. (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. Junio, 2023. <https://www.cancer.gov>)

³ Prolongación filiforme de una neurona, por la que esta transmite impulsos nerviosos hasta una o varias células musculares, glandulares, nerviosas, etc. (REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23 ed. [Versión 23.7 en línea]. Junio, 2023. <https://dle.rae.es>.)

⁴ Célula del sistema inmunitario que ayuda al cuerpo a combatir infecciones y otras enfermedades (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. Junio, 2023. <https://www.cancer.gov>)

médicas convencionales. El tratamiento comúnmente utilizado es la resección quirúrgica, el cual está combinado con quimioterapia y radioterapia; sin embargo, debido a la alta capacidad de infiltración de las células tumorales en el tejido sano y la dificultad para detectar los límites del tumor, una resección completa resulta una tarea altamente compleja. Por lo tanto, se justifica una comprensión más profunda de los fenómenos de invasión y migración tumoral para entender mejor la evolución y mejorar el tratamiento de los gliomas. Ver ⁵ y ⁶.

El crecimiento de tumores cancerígenos es un fenómeno que involucra mecanismos biológicos interrelacionados a distintas escalas: molecular, celular y tisular, lo cual hace que su modelado y simulación computacional sean un desafío (Ver ⁷, ⁸, ⁹, ¹⁰, ¹¹, ¹², ¹³ y ¹⁴).

-
- ⁵ López-Agredo J. L., Rueda-Gómez, D. A., Villamizar-Roa, É. J. «Theoretical and numerical analysis of a parabolic system with chemoattraction modeling the growth of glioma cells.» En: *Applied Numerical Mathematics* 186 (2023), págs. 143-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apnum.2023.01.008>.
 - ⁶ López-Agredo J. L., Rueda-Gómez, D. A., Villamizar-Roa, É. J. «Numerical analysis of a mathematical model describing the evolution of hypoxic glioma cells.» En: *Computers & Mathematics With Applications* 131 (2023), págs. 138-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2022.12.010>.
 - ⁷ L. Li, A. Miranville, R. Guillevin. «A coupled Cahn-Hilliard model for the proliferative-toinvasive transition of hypoxic glioma cells.» En: *Quarterly of Applied Mathematics* 79 (2020). DOI: <https://doi.org/10.3934/cpaa.2021032>.
 - ⁸ M. Conti, S. Gatti, A. Miranville. «Mathematical analysis of a model for proliferative-toinvasive transition of hypoxic glioma cells.» En: *Nonlinear Analysis* 189 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.na.2019.111572>.
 - ⁹ A. Fernández-Romero, F. Guillén-González, A. Suárez. «Theoretical and numerical analysis for a hybrid tumor model with diffusion depending on vasculature.» En: *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 503 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2021.125325>.
 - ¹⁰ A. Fernández-Romero, F. Guillén-González, A. Suárez. «Theoretical analysis for a PDE-ODE system related to a glioblastoma tumor with vasculature.» En: *Z. Angew. Math. Phys* 72 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00033-021-01530-w>.
 - ¹¹ M. Conte, C. Surulescu. «Mathematical modeling of glioma invasion: acid and vasculature mediated go-or-grow dichotomy and the influence of tissue anisotropy.» En: *Applied Mathematics and Computation* 407 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amc.2021.126305>.
 - ¹² G. Cruywagen, D. Woodward, P. Tracqui, G. Bartoo, J. Murray, E. Alvord. «The Modeling of Diffusive Tumors». En: *Journal of Biological Systems* 3 (1995), 937–945. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218339095000836>.
 - ¹³ Colli, P., Signori, A., Sprekels, J. «Optimal Control of a Phase Field System Modelling Tumor Growth with Chemotaxis and Singular Potentials». En: *Applied Mathematics and Optimization* 83.3 (2021), págs. 2017-2049. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00245-019-09618-6>.
 - ¹⁴ R. Anderson, M. Chaplain, E. Newman, R. Steele, A. Thompson. «Mathematical modelling of tumour

Por lo general, se pueden dividir las etapas de un tumor en tres: avascular, angiogénica y vascular. En la etapa avascular, el suministro de nutrientes es limitado en su superficie, lo que permite al tumor crecer hasta un tamaño máximo. Según lo mencionado en ¹⁵, el tumor se puede dividir en tres regiones distintas: el núcleo necrótico, donde la falta de nutrientes conduce a la muerte celular y la formación de restos necróticos; la zona hipóxica, donde las células tienen apoptosis¹⁶; y el borde proliferativo, donde hay un suministro adecuado de nutrientes que permite una rápida división celular (Ver Figura 1).

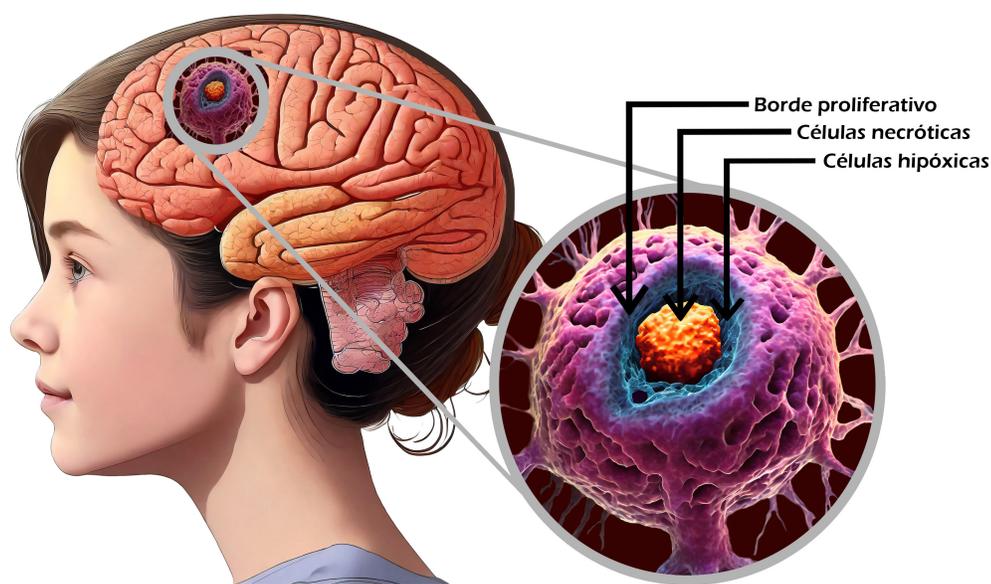


Figura 1: Imagen que ilustra un tumor cerebral vascular. El tumor se divide radialmente en tres partes que representan el borde proliferativo (anillo exterior), la zona hipóxica (parte media) y el núcleo necrótico (área interior). Imagen producida por el autor.

En la zona hipóxica, con el fin de evitar la apoptosis, las células tumorales hipóxicas secretan factores de crecimiento que precipitan la segunda etapa: la angiogénesis. Algunos

invasion and metastasis». En: *Hindawi Publishing Corporation* 2 (2000), págs. 129-254. DOI: <https://doi.org/10.1080/10273660008833042>.

¹⁵ Gomez H. Xu J. Vilanova G. «A Mathematical Model Coupling Tumor Growth and Angiogenesis». En: *PLOS ONE* 11.2 (2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/andp.19053221004>.

¹⁶ Tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte. (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. Junio, 2023. <https://www.cancer.gov>.)

de estos factores son antiangiogénicos, por lo cual evita la proliferación de células endoteliales. Otros factores son angiogénicos e incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), el factor de fibroblastos básicos (bFGF), la trombospondina-1 (TSP-1), entre otros. La angiogénesis implica el crecimiento de nuevos capilares hacia el tumor, aumentando así el suministro de nutrientes y volviéndolo vascular; estos capilares están revestidos por células endoteliales, y su desarrollo depende de la migración y proliferación de estas. Una vez que se completa la vascularización, el tumor entra en una etapa vascular donde tiene acceso a nutrientes que favorecen la proliferación e invasión de células tumorales en otros tejidos.

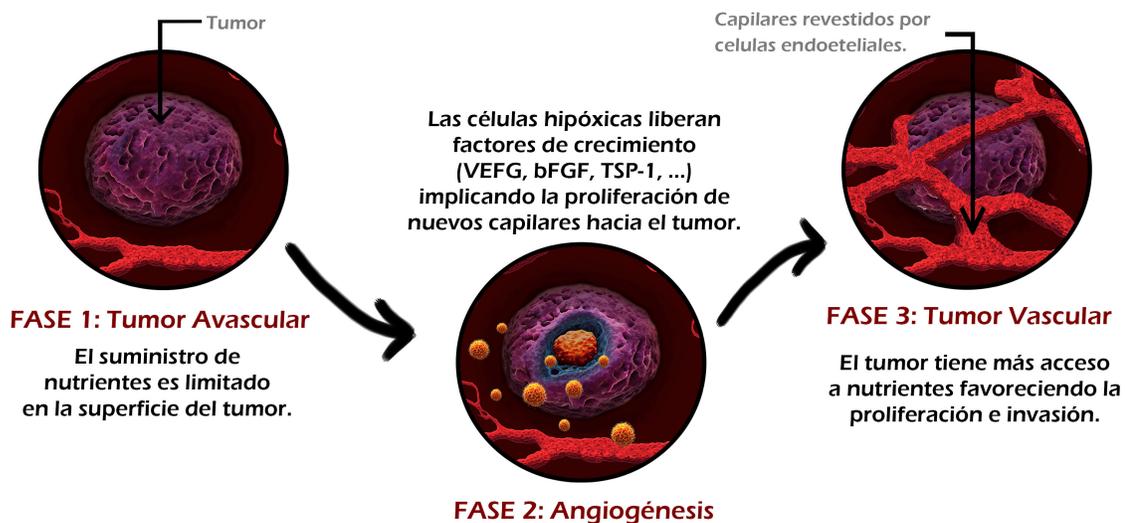


Figura 2: Imagen que ilustra el proceso de vascularización de un tumor. Imagen producida por el autor con los programas ¹⁷ y ¹⁸.

En ¹⁵ se presenta un modelo matemático para describir el desarrollo de tumores vasculares. En este contexto, la dinámica del tumor es descrita mediante un campo de fase, es decir, un campo continuo que define la evolución temporal de la ubicación y geometría del tumor. El campo de fase se denota por $u(x, t)$, pasando de $u \approx 0$ en el tejido sano a $u \approx 1$ en el tejido cancerígeno. Siguiendo ¹⁹ y ¹⁵, se define el funcional de energía libre del tumor

¹⁹ Kobayashi R. «A brief introduction to phase field method». En: *AIP Conf* 1270 (2010), págs. 282-291. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3476232>.

como

$$\Psi(u, \nabla u, \sigma) = \int_{\Omega} (\Psi_u^s(\nabla u) + \Psi_u^{ch}(u, \sigma)),$$

siendo $\int_{\Omega} \Psi_u^s(\nabla u)$ la energía libre de la superficie del tumor con $\Psi_u^s(\nabla u)$ dado por

$$\Psi_u^s(\nabla u) = \frac{1}{2} d_u |\nabla u|^2,$$

donde d_u es el coeficiente de difusión, y $\int_{\Omega} \Psi_u^{ch}(u, \sigma)$ la energía química libre del tumor, con $\Psi_u^{ch}(u, \sigma)$ definido como

$$\Psi_u^{ch}(u, \sigma) = F(u) - m(\sigma)h(u),$$

donde $F(u) = Mu^2(1-u)^2$ es un potencial de doble pozo simétrico de tipo Ginzburg-Landau, con mínimos (pozos) en $u = 0$ y $u = 1$ (Ver Figura 3). Este funcional es perturbado por el término $m(\sigma)h(u)$, donde

$$h(u) = Mu^2(3 - 2u),$$

es una función asimétrica que representa el único polinomio de menor grado que interpola los valores $h(0) = 0$, $h(1) = 1$, $h'(0) = h'(1) = 0$, y M es una constante real que mide la movilidad del tumor. Además, $m(\sigma)$ se conoce en la literatura como la función de inclinación, cuya finalidad es describir los efectos de la hipoxia, y está sujeta a la condición $|m(\sigma)| < 1/3$ con el propósito de evitar la degradación de la estructura de doble pozo de la función F . (Ver Figuras 3 y 4).

En ²⁰, en el contexto de tumores cerebrales, y en ²¹, en el contexto de tumores prostáticos, se considera el funcional de energía libre propuesto por ¹⁵ agregando el efecto inhibitor

²⁰ Conti, M., Gatti, S., Miranville, A. «Mathematical analysis of a phase-field model of brain cancers with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects». En: *AIMS Mathematics* 7.1 (2022), págs. 1536-1561. DOI: <http://dx.doi.org/10.3934/math.2022090>.

²¹ Colli, P., Gomez, H., Lorenzo, G., Marinoschi, G., Reali, A., Rocca, E. «Mathematical analysis and simulation study of a phase-field model of prostate cancer growth with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects». En: *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 30.7 (2020), págs. 1253-1295. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202520500220>.

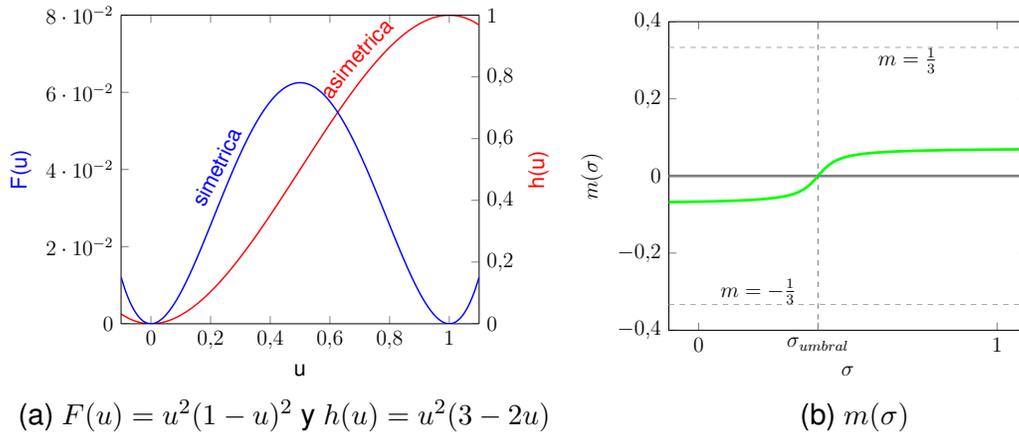


Figura 3: Gráficas que muestran la geometría de las funciones involucradas en $\Psi(u, \nabla u, \sigma)$.

de un fármaco citotóxico²² denotado por $\mathbf{c}(x, t)$, a través de una perturbación de $m(\sigma)$ de manera tal que la energía química libre queda dada por

$$\Psi_u^{ch}(u, \sigma) = F(u) - (m(\sigma) - m_{ref}\mathbf{c})h(u),$$

donde m_{ref} modela la fuerza de la función de inclinación dentro del marco de campo de fase. En ²¹ se considera la función $m(\sigma)$ dada por

$$m(\sigma) = m_{ref} \left(\frac{\rho + A}{2} + \frac{\rho - A}{\pi} \tan^{-1} \left(\frac{\sigma - \sigma_l}{\sigma_r} \right) \right),$$

siendo ρ y A constantes positivas que corresponden al índice de proliferación y apoptosis, respectivamente. Estos parámetros adimensionales están relacionados con las tasas de proliferación y apoptosis en el tejido tumoral de la siguiente manera:

$$\rho = \frac{K_\rho}{\bar{K}_\rho} \quad y \quad A = -\frac{K_A}{\bar{K}_A},$$

donde K_ρ es la tasa de proliferación de células tumorales, K_A es la tasa de apoptosis de células tumorales, \bar{K}_ρ es un valor de referencia de escala para la tasa de proliferación y

²² Sustancia que elimina células como las cancerígenas. Estos fármacos pueden impedir que las células cancerosas se dividan y crezcan, y pueden disminuir el tamaño de los tumores. (Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos. Junio, 2023. <https://www.cancer.gov>).

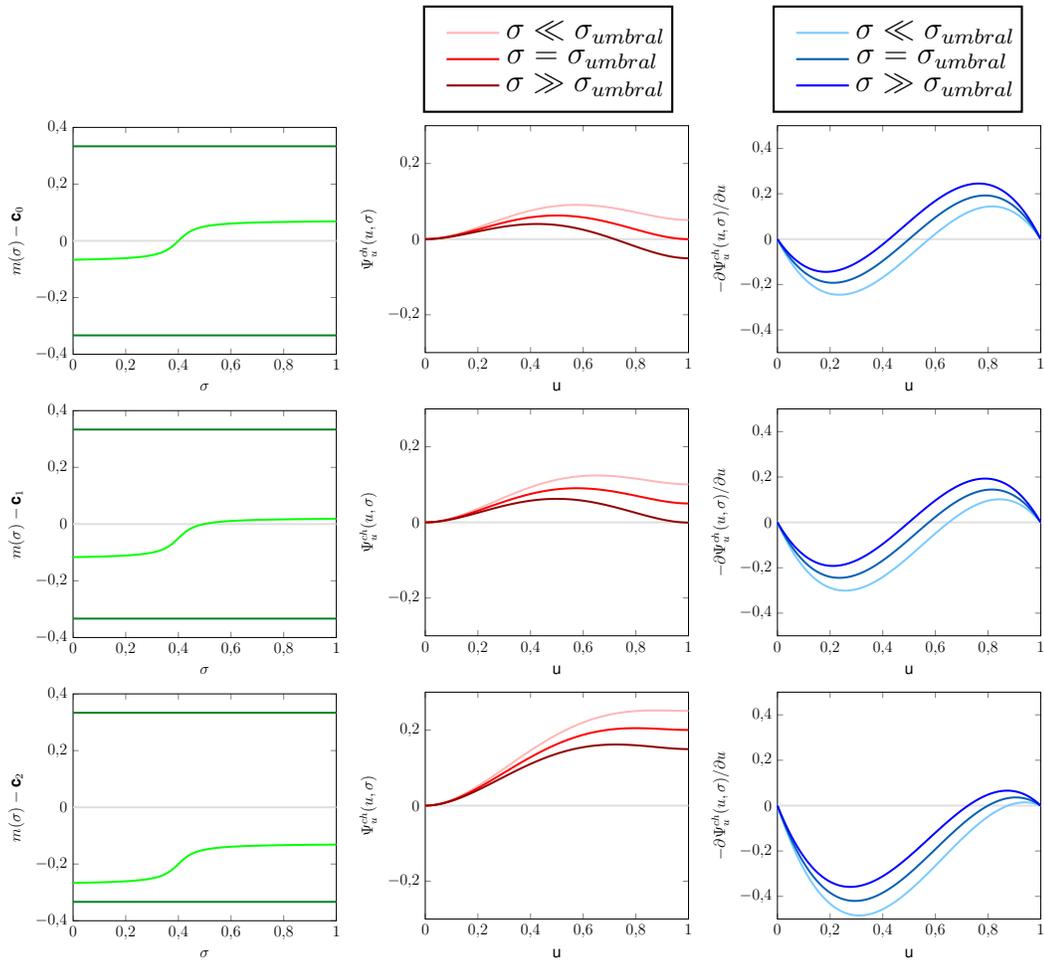


Figura 4: Comparación de $\Psi_u^{ch}(u, \sigma)$ con $-\partial \Psi_u^{ch}(u, \sigma) / \partial u$ para distintos casos de controles perturbando a $m(\sigma)$. Estos controles satisfacen la desigualdad $0 = \mathbf{c}_0 < \mathbf{c}_1 < \mathbf{c}_2$.

\overline{K}_A es un valor de referencia de escala para la tasa de apoptosis; en consecuencia, $m(\sigma)$ puede interpretarse como una función que describe la tasa neta de proliferación tumoral. Adicionalmente, las constantes σ_r y σ_l son una referencia y un valor del umbral para la concentración de nutrientes, de esa forma, para concentraciones de nutrientes menores que σ_l , el tejido sano es energéticamente más favorable que el tejido cancerígeno, esto es, la energía de $u \approx 0$ es menor que la energía de $u \approx 1$; y viceversa (Ver Figura 4).

Teniendo en cuenta que a mayor energía hay menos proliferación, la evolución temporal

de u en el contexto de tumores cerebrales (Ver ²⁰) es dada por

$$\partial_t u = -\frac{\partial \Psi}{\partial u}, \quad (1)$$

donde $\frac{\partial \Psi}{\partial u}$ es la derivada variacional de la energía libre en la norma de $L^2(\Omega)$; por lo tanto, se tiene que

$$\left\langle \frac{\partial \Psi}{\partial u}, \bar{u} \right\rangle = d_u \int_{\Omega} \left(\nabla u \nabla \bar{u} + \frac{\partial \Psi_u^{ch}}{\partial u} \bar{u} \right).$$

Si se asume que $\partial_n u = 0$ sobre $\partial\Omega$, donde ∂_n denota la derivada normal, e integrando por partes se obtiene

$$\left\langle \frac{\partial \Psi}{\partial u}, \bar{u} \right\rangle = -d_u \int_{\Omega} (\Delta u) \bar{u} + \int_{\Omega} \frac{\partial \Psi_u^{ch}}{\partial u} \bar{u},$$

que, junto a (1), da origen a una EDP de reacción-difusión de la forma

$$\partial_t u - \underbrace{d_u \Delta u}_{\text{Difusión}} = \underbrace{-\frac{\partial \Psi_u^{ch}}{\partial u}}_{\text{Reacción}}; \quad (2)$$

explícitamente, se tiene

$$\partial_t u - d_u \Delta u = 2Mu(1-u)[3(m(\sigma) - m_{ref}\mathbf{c}) - 1] + 4Mu^2(1-u). \quad (3)$$

Observe que si se reescribe la ecuación (3) como

$$\partial_t u - d_u \Delta u = u(1-u)\delta(u, \sigma),$$

se obtiene un término de crecimiento logístico afectado por un coeficiente de proliferación $\delta(u, \sigma) = M[4u + 2(3m(\sigma) - m_{ref}\mathbf{c})]$ (ver Figura 5). Además, se debe cumplir que $|m(\sigma) - m_{ref}\mathbf{c}| < 1/3$ para conservar la geometría de doble pozo.

Para la dinámica del oxígeno, cuando hay un control químico, se considera una modificación

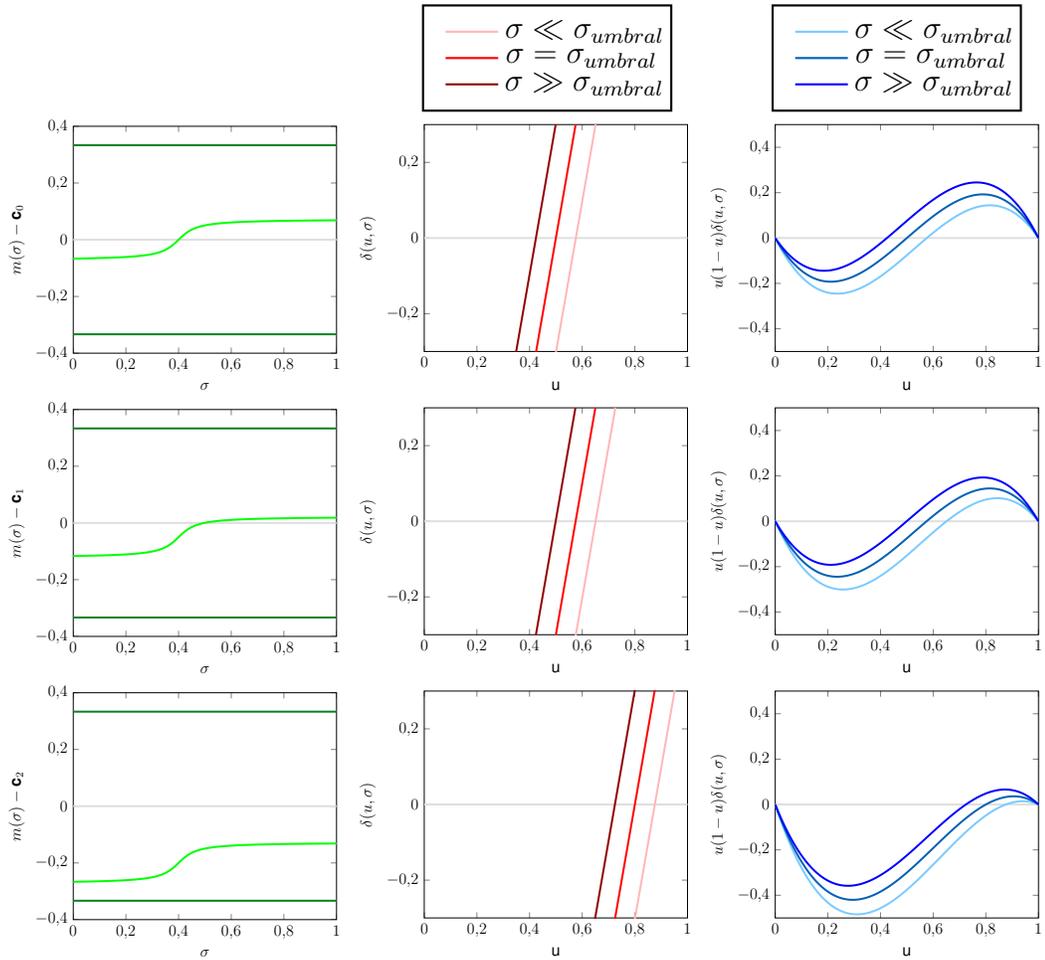


Figura 5: Comparación de $\delta(u, \sigma)$ y de $u(1-u)\delta(u, \sigma)$ para distintos casos de controles perturbando a $m(\sigma)$. Estos controles satisfacen la desigualdad $0 = \mathbf{c}_0 < \mathbf{c}_1 < \mathbf{c}_2$.

de la ecuación de reacción-difusión propuesta en ²¹, dada por

$$\partial_t \sigma - d_\sigma \Delta \sigma + \underbrace{\gamma_h \sigma}_{(4.1)} + \underbrace{\gamma_c g(\sigma) u}_{(4.2)} = \underbrace{S_h(1-u)}_{(4.3)} + \underbrace{(S_c - \mathbf{s})u}_{(4.4)}, \quad (4)$$

donde d_σ es el coeficiente de difusión del oxígeno, S_c y S_h denotan las tasas de suministro de oxígeno en el tejido cancerígeno y sano, respectivamente. Asimismo, γ_c y γ_h denotan las tasas de consumo de oxígeno en el tejido cancerígeno y sano, respectivamente. Adicionalmente, \mathbf{s} representa los efectos proporcionados por la terapia antiangiogénica siendo incorporada en el modelo a través del término $(S_c - \mathbf{s})u$, para combatir la angiogénesis que está presente en el tumor.

Adicionalmente, se tiene en cuenta la cinética de Michaelis-Menten ²³ dada por

$$g(\sigma) = \frac{A_{ox}\sigma}{k_{ox} + \sigma},$$

la cual explica la tasa de absorción de oxígeno por las células. En la ecuación (4), los términos (4.1) y (4.2) representan la absorción del oxígeno por las células sanas y cancerígenas, respectivamente; el término (4.3) representa el suministro de nutrientes según el tejido sano y (4.4) representa el suministro de nutrientes según el tejido cancerígeno, inhibido por la terapia antiangiogénica.

En resumen, el modelo matemático queda planteado de la siguiente manera: Dado Ω dominio acotado y suficientemente regular de \mathbb{R}^N , $N = 1, 2, 3$, $0 < T \leq \infty$, $Q_T := \Omega \times (0, T)$ y $\Sigma_T = \partial\Omega \times [0, T)$, el problema consiste en hallar $u, \sigma : \bar{\Omega} \times [0, T) \rightarrow \mathbb{R}$ tales que

²³ H. Gomez. «Quantitative analysis of the proliferative-to-invasive transition of hypoxic glioma cells». En: *Integrative Biology* 9.3 (2017), págs. 257-262. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ib00208k>.

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - d_u \Delta u = 4Mu^2(1-u) + 2Mu(1-u)[3(m(\sigma) - m_{ref}\mathbf{c}) - 1] & \text{en } Q_T, \\ \partial_t \sigma - d_\sigma \Delta \sigma + \gamma_h \sigma + \gamma_c g(\sigma)u = S_h(1-u) + (S_c - \mathbf{s})u & \text{en } Q_T, \\ \partial_{\mathbf{n}} u = \partial_{\mathbf{n}} \sigma = 0 & \text{sobre } \Sigma_T, \\ u(0) = u_0, \sigma(0) = \sigma_0 & \text{en } \Omega, \end{array} \right. \quad (5)$$

donde u_0 y σ_0 son funciones dadas definidas en Ω que representan las condiciones iniciales de las incógnitas u y σ respectivamente; $M, d_u, d_\sigma, m_{ref}, \gamma_h, \gamma_c, S_h$ y S_c son constantes biológicas positivas y $S_c \geq \mathbf{s}$. Por su parte, \mathbf{c} y \mathbf{s} son funciones que corresponden al **fármaco citotóxico administrado en la quimioterapia y terapia antiangiogénica**, respectivamente.

El objetivo de este trabajo es analizar teóricamente la existencia de soluciones para el modelo (5) y estudiar un problema de control óptimo relacionado con el sistema diferencial (5), cuya formulación precisa será dada en el Capítulo 3. Este trabajo de grado tiene un enfoque disertativo, fundamentado principalmente en ²⁰. El contenido de este trabajo está dado de la siguiente manera: en el Capítulo 1, se presentan algunos resultados necesarios para este trabajo. En el Capítulo 2, se analiza la existencia y unicidad de soluciones débiles para el problema (5). En el Capítulo 3, se analiza teóricamente la existencia de solución al problema de control óptimo. En el Capítulo 4, se presenta un esquema numérico para aproximar el problema de control y se realizan distintas simulaciones computacionales para validar el esquema de aproximación propuesto.

1. Preliminares

En este capítulo se presentan algunos preliminares básicos que son necesarios para el desarrollo del trabajo. A lo largo de esta disertación se considera Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^N , $N = 1, 2, 3$, con frontera $\partial\Omega$ suficientemente regular, y la letra C denotará una constante genérica que tomará diferentes valores según sea el caso.

1.1. Espacios de funciones

A continuación, se definen algunos espacios de funciones que serán indispensables para la lectura del documento.

Definición 1.1.1 (Espacios L^p). Para $p \in \mathbb{R}$, $1 \leq p < \infty$, el espacio de Banach $L^p(\Omega)$ es definido como

$$L^p(\Omega) = \left\{ u : \Omega \rightarrow \mathbb{R} : u \text{ es medible y } \int_{\Omega} |u(x)|^p dx < \infty \right\},$$

con norma $\|\cdot\|_{L^p(\Omega)}$ definida por

$$\|u\|_{L^p(\Omega)} = \left(\int_{\Omega} |u(x)|^p dx \right)^{\frac{1}{p}}.$$

Cuando $p = \infty$, el espacio $L^\infty(\Omega)$ es definido como

$$L^\infty(\Omega) = \{u : \Omega \rightarrow \mathbb{R} : u \text{ es medible y } |f(x)| \leq C \text{ c.t.p. en } \Omega\},$$

y con norma definida por

$$\|u\|_{L^\infty(\Omega)} = \inf \{C : |f(x)| \leq C \text{ c.t.p. en } \Omega\}.$$

Si Ω es un dominio acotado de \mathbb{R}^N y $1 \leq p \leq q \leq \infty$, entonces $L^q(\Omega) \subseteq L^p(\Omega)$. Si $1 < p < \infty$, el espacio dual de $L^p(\Omega)$ es $L^q(\Omega)$ donde $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$. El dual de $L^1(\Omega)$ es $L^\infty(\Omega)$.

Adicionalmente, el espacio $L^2(\Omega)$ es un espacio de Hilbert con producto interno

$$(u, v) = \int_{\Omega} u(x)v(x)dx;$$

por lo tanto, se tiene que $\|u\|_{L^2(\Omega)} = (u, u)_{L^2(\Omega)}^{1/2}$.

Definición 1.1.2 (El espacio $L^1_{loc}(\Omega)$). Si Ω es abierto, se define $L^1_{loc}(\Omega)$ como el espacio de todas las funciones $u : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ medibles tales que

$$\int_K |u(x)|dx < \infty, \quad \forall K \subset \Omega, \quad K \text{ compacto.}$$

Definición 1.1.3 (Espacio de funciones test). Se denota por $C_c^\infty(\Omega)$ el espacio de funciones infinitamente diferenciables $\phi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ tales que ϕ tiene soporte compacto en Ω . Si $\phi \in C_c^\infty(\Omega)$, normalmente se dice que ϕ es una función test.

Un multi-índice α es una N-tupla de números enteros no negativos, esto es, $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_N)$ con $\alpha_i \in \mathbb{N} \cup \{0\}$. Además, el módulo de un multi-índice α se define como $|\alpha| = \sum_{i=1}^N \alpha_i$. Usando la notación de multi-índice se puede compactar la notación para las derivadas parciales de orden α de una función $u : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}$, de clase $C^{|\alpha|}(\mathbb{R}^N)$, de la siguiente manera

$$D^\alpha u = \frac{\partial^{|\alpha|} u}{\partial^{\alpha_1} x_1 \partial^{\alpha_2} x_2 \dots \partial^{\alpha_N} x_N}.$$

Definición 1.1.4 (Derivada débil). Sean $u, v \in L^1_{loc}(\Omega)$ y α un multi-índice. Se dice que v es la α -ésima derivada débil de u , y se escribe

$$D^\alpha u = v \quad (\text{o } \partial^\alpha u = v),$$

si

$$\int_{\Omega} u D^\alpha \phi dx = (-1)^{|\alpha|} \int_{\Omega} v \phi dx \quad \forall \phi \in C_c^\infty(\Omega).$$

Definición 1.1.5 (Espacios de Sobolev $W^{k,p}(\Omega)$). Para $k \in \mathbb{N}$ y $p \in \mathbb{R}$ con $1 \leq p \leq \infty$, el espacio de Sobolev $W^{k,p}(\Omega)$ es definido como

$$W^{k,p}(\Omega) = \{u \in L^p(\Omega) : D^\alpha u \in L^p(\Omega) \text{ para todo } 0 \leq |\alpha| \leq k\},$$

donde $D^\alpha u$ se considera en el sentido débil. La norma en $W^{k,p}(\Omega)$ se define como

$$\|u\|_{W^{k,p}(\Omega)} := \begin{cases} \left(\sum_{0 \leq |\alpha| \leq k} \|D^\alpha u\|_{L^p(\Omega)}^p \right)^{\frac{1}{p}}, & \text{si } 1 \leq p < \infty, \\ \max_{0 \leq |\alpha| \leq k} \|D^\alpha u\|_{L^\infty(\Omega)}, & \text{si } p = \infty. \end{cases}$$

Teorema 1.1.1 (Propiedades del espacio de Sobolev). Cuando $p = 2$, el espacio $W^{k,2}(\Omega)$, denotado por $H^k(\Omega)$, es un espacio de Hilbert con producto interno dado por

$$(u, v)_{H^k(\Omega)} := \sum_{0 \leq |\alpha| \leq k} (D^\alpha u, D^\alpha v)_{L^2(\Omega)} = \sum_{|\alpha| \leq k} \int_{\Omega} D^\alpha u(x) D^\alpha v(x) dx,$$

cuya norma es definida por $\|u\|_{H^k(\Omega)} = (u, u)_{H^k(\Omega)}^{\frac{1}{2}}$. Además, se tiene que $W^{0,p}(\Omega) = L^p(\Omega)$.

A lo largo de este texto, se denotará el espacio $\{u \in H^2(\Omega) : \partial_{\mathbf{n}} u = 0 \text{ sobre } \partial\Omega\}$ como $H_{\mathbf{n}}^2(\Omega)$.

Definición 1.1.6 (Espacios de Bochner). Sea X un espacio de Banach y a, b números reales tales que $-\infty \leq a < b \leq \infty$. Para $1 \leq p < +\infty$, se denota por $L^p(a, b; X)$ el espacio de Banach dado por las funciones $u : [a, b] \rightarrow X$ que son medibles tales que

$$\|u\|_{L^p(a,b;X)} := \left(\int_a^b \|u(t)\|_X^p dt \right)^{\frac{1}{p}} < \infty.$$

En el caso $p = +\infty$, la norma en $L^p(a, b; X)$ se define como

$$\|u\|_{L^\infty(a,b;X)} = \inf \{C : \|u(t)\|_X \leq C \text{ c.t.p. en } \Omega\}.$$

El espacio de Banach $C^k(a, b; X)$ se define como

$$C^k([a, b]; X) = \{u : [a, b] \rightarrow X : u \text{ es } k\text{-veces diferenciable}\},$$

con la norma

$$\|u\|_{C^k(a,b;X)} = \sum_{n=1}^k \sup_{t \in [a,b]} \|u^{(n)}(t)\|_X.$$

A lo largo de este texto, se denotará el espacio $L^p(0, T; L^p(\Omega))$ como $L^p(Q_T)$.

Teorema 1.1.2 (Propiedades del espacio de Bochner). *Si X es un espacio de Banach reflexivo o X es un espacio dual separable, y $1 \leq p < \infty$, entonces*

$$(L^p(a, b; X))' = L^{p'}(a, b; X'),$$

donde X' denota el dual de X . Adicionalmente, si X es un espacio de Hilbert, entonces X puede ser identificado con su dual X' ; así, se tiene que

$$(L^2(a, b; X))' = L^2(a, b; X') = L^2(a, b; X).$$

1.2. Preliminares adicionales del Análisis Funcional

En esta sección se presentan varias definiciones y resultados del Análisis Funcional que se emplearán en la presentación de los próximos capítulos.

Teorema 1.2.1 (Desigualdad de Young). *Sean $p, q > 1$ tales que $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$, y sean $a, b \geq 0$. Entonces*

$$ab \leq \varepsilon \frac{a^p}{p} + c_\varepsilon \frac{b^q}{q},$$

con ε arbitrariamente pequeño.

Teorema 1.2.2 (Desigualdad de Hölder generalizada). *Sea Ω un dominio acotado de \mathbb{R}^N y sean las funciones $u_i \in L^{p_i}(\Omega)$ para $i = 1, 2, \dots, k$, con $p_i, p \geq 1$ satisfaciendo*

$\frac{1}{p_1} + \frac{1}{p_2} + \dots + \frac{1}{p_k} = \frac{1}{p} \leq 1$. Entonces $u = u_1 u_2 \dots u_k \in L^p(\Omega)$ y se tiene la siguiente desigualdad

$$\|u\|_{L^p(\Omega)} \leq \|u_1\|_{L^{p_1}(\Omega)} \|u_2\|_{L^{p_2}(\Omega)} \dots \|u_k\|_{L^{p_k}(\Omega)}.$$

Lema 1.2.1 (Desigualdad de interpolación). Sean $p, q, r \geq 1$, con $p \leq r \leq q$ satisfaciendo

$\frac{1}{r} = \frac{\theta}{p} + \frac{1-\theta}{q}$ para algún $0 \leq \theta \leq 1$. Entonces

$$\|u\|_{L^r(\Omega)} \leq \|u\|_{L^p(\Omega)}^\theta \|u\|_{L^q(\Omega)}^{1-\theta}.$$

Lema 1.2.2 (Lema de Gronwall). Sea I un intervalo de la recta real, de la forma $[a, \infty)$, $[a, b]$ o $[a, b)$ con $a < b$. Sean α, β y ϕ funciones definidas sobre I . Asuma que β y ϕ son funciones continuas y que la parte negativa de α es integrable sobre cada subintervalo cerrado y acotado de I .

a) Si β es no negativa y si ϕ satisface la desigualdad integral

$$\phi(t) \leq \alpha(t) + \int_a^t \beta(s)\phi(s)ds, \quad \forall t \in I,$$

entonces

$$\phi(t) \leq \alpha(t) + \int_a^t \alpha(s)\beta(s)\exp\left(\int_s^t \beta(r)dr\right)ds, \quad t \in I.$$

b) Si, además, la función α es no creciente, entonces

$$\phi(t) \leq \alpha(t)\exp\left(\int_a^t \beta(s)ds\right), \quad t \in I.$$

Definición 1.2.1 (Operador compacto). Dados dos espacios normados X e Y , se dice que un operador $T : X \rightarrow Y$ es compacto si, para cada $A \subset X$ acotado, $T(A)$ es un conjunto relativamente compacto en Y , es decir, $\overline{T(A)}$ es compacto en Y .

Definición 1.2.2 (Inmersión continua y compacta). Dados X e Y espacios normados, con normas $\|\cdot\|_X$ y $\|\cdot\|_Y$ respectivamente, si el operador identidad $I : X \rightarrow Y$ es continuo,

es decir, si existe una constante $C > 0$ tal que

$$\|x\|_Y \leq C\|x\|_X,$$

para cada $x \in X$, entonces se dice que X está **continuamente inmerso** en Y , y se denota por $X \hookrightarrow Y$. Si además se cumple que el operador I es compacto, entonces se dice que X está **compactamente inmerso** en Y , y se denota por $X \hookrightarrow\hookrightarrow Y$.

Teorema 1.2.3 (Inmersiones de Sobolev). Sea Ω un dominio de \mathbb{R}^N , con frontera de clase C^1 . Sean $j \geq 0$, $k \geq 1$ enteros y $1 \leq p < \infty$.

- Suponga que $kp < N$. Entonces

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow W^{j,r}(\Omega), \quad p \leq r \leq Np/(N - kp),$$

en particular

$$W^{k,p}(\Omega) \hookrightarrow L^r(\Omega).$$

- Suponga que $kp = N$. Entonces

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow W^{j,r}(\Omega), \quad p \leq r < \infty,$$

en particular

$$W^{k,p}(\Omega) \hookrightarrow L^r(\Omega), \quad p \leq r < \infty.$$

Además, si $p = 1$ (así que $k = N$), entonces

$$W^{j+N,1}(\Omega) \hookrightarrow C_B^j(\Omega),$$

donde $C_B^j(\Omega)$ denota el espacio de funciones, que junto con sus derivadas hasta de orden j , son continuas y acotadas en Ω .

- Suponga que $kp > N > (k - 1)p$. Entonces

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow C^{j,\lambda}(\overline{\Omega}), \quad 0 < \lambda \leq k - (N/p).$$

Por otro lado, si $N = (k - 1)p$, entonces

$$W^{j+k,p}(\Omega) \hookrightarrow C^{j,\lambda}(\overline{\Omega}), \quad 0 < \lambda < 1.$$

Además, si $p = 1$ y $N = k - 1$, entonces la desigualdad anterior vale también para $\lambda = 1$.

Teorema 1.2.4 (Teorema de Simon-Aubin-Lions). Sean X, B, Y espacios de Banach tales que $X \hookrightarrow B \hookrightarrow Y$. Entonces,

- $L^q(0, T; X) \cap \{\phi : \frac{\partial \phi}{\partial t} \in L^1(0, T; Y)\} \hookrightarrow L^q(0, T; B)$ si $1 \leq q \leq \infty$,
- $L^\infty(0, T; X) \cap \{\phi : \frac{\partial \phi}{\partial t} \in L^r(0, T; Y)\} \hookrightarrow C([0, T]; B)$ si $1 < r \leq \infty$.

Definición 1.2.3 (Convergencia débil y fuerte). Sean X un espacio normado y $\{x_m\}_{m \geq 1}$ una sucesión en X .

- Se dice que $\{x_m\}_{m \geq 1}$ converge débilmente a $x \in X$, si

$$\langle f, x_m \rangle_{X'} \xrightarrow{m \rightarrow \infty} \langle f, x \rangle_{X'} \quad \forall f \in X',$$

y se denota por $x_m \rightharpoonup x$.

- Se dice que $\{x_m\}_{m \geq 1}$ converge fuertemente (o en norma) a x , si

$$\|x_m - x\|_X \xrightarrow{m \rightarrow \infty} 0,$$

y se denota por $x_m \rightarrow x$.

Proposición 1.2.1. Sea X un espacio de Banach y $\{x_m\}_{m \geq 1}$ una sucesión débilmente convergente a $x \in X$. Entonces $\|x_m\|_X$ es acotada en X y

$$\|x\|_X \leq \liminf_{m \rightarrow \infty} \|x_m\|_X. \quad (1.1)$$

Teorema 1.2.5. Sea $\{x_m\}_{m \geq 1}$ una sucesión en \mathbb{R} , tal que $x_m \geq 0$ para todo m . Entonces, se verifica la siguiente igualdad

$$\left(\liminf_{m \rightarrow \infty} x_m \right)^2 = \liminf_{m \rightarrow \infty} x_m^2. \quad (1.2)$$

Demostración. Usando la definición de límite inferior, se tiene que

$$\left(\liminf_{m \rightarrow \infty} x_m \right)^2 = \left(\sup_m \inf_{k \geq m} x_k \right)^2$$

y dado que

$$\left(\sup_m \inf_{k \geq m} x_k \right)^2 = \sup_m \left(\inf_{k \geq m} x_k \right)^2 = \sup_m \inf_{k \geq m} x_k^2 = \liminf_{m \rightarrow \infty} x_m^2,$$

se concluye la demostración. ■

Definición 1.2.4 (Funcional débilmente semicontinuo inferior). Sean X un espacio de Banach y $\Phi : X \rightarrow \mathbb{R}$ un funcional. Se dice que Φ es débilmente semicontinuo inferior sobre X , si

$$\Phi(x) \leq \liminf_{m \rightarrow \infty} \Phi(x_m),$$

para toda sucesión $\{x_m\}_{m \geq 1} \subset X$ tal que $x_m \rightharpoonup x$.

Ejemplo 1.2.1. Sea $u_d \in H^1(\Omega)$ un elemento fijo. El funcional $J : H^1(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$ definido por

$$J(u) = \|u - u_d\|_{H^1(\Omega)}^2$$

es débilmente semicontinuo inferior sobre $H^1(\Omega)$. En efecto, sea $\{u^m\}_{m \geq 1} \subset H^1(\Omega)$ una

sucesión débilmente convergente a un elemento $u \in H^1(\Omega)$. Entonces

$$u^m - u_d \longrightarrow u - u_d \text{ débilmente en } H^1(\Omega).$$

Así, de (1.1) se tiene

$$\|u - u_d\|_{H^1(\Omega)} \leq \liminf_{m \rightarrow \infty} \|u^m - u_d\|_{H^1(\Omega)}. \quad (1.3)$$

Por lo tanto, usando la igualdad (1.2) en (1.3) se obtiene

$$\|u - u_d\|_{H^1(\Omega)}^2 \leq \left(\liminf_{m \rightarrow \infty} \|u^m - u_d\|_{H^1(\Omega)} \right)^2 = \liminf_{m \rightarrow \infty} \|u^m - u_d\|_{H^1(\Omega)}^2,$$

de donde se concluye que J es débilmente semicontinuo inferior sobre $H^1(\Omega)$.

Definición 1.2.5 (Diferencial de Fréchet). Sean X e Y dos espacios de Banach, y S un subconjunto abierto no vacío de X . Se dice que un operador $f : S \rightarrow Y$ es Fréchet diferenciable con respecto a x , en un punto arbitrario $\tilde{x} \in S$ en la dirección $h \in X$, si existe un operador lineal y acotado $A_x : X \rightarrow Y$ tal que

$$\lim_{\|h\|_X \rightarrow 0} \frac{\|f(\tilde{x} + h) - f(\tilde{x}) - A_x(h)\|_Y}{\|h\|_X} = 0,$$

y la derivada de Fréchet del operador f , con respecto a x en el punto arbitrario \tilde{x} es el operador $A_x := f_x(\tilde{x})$.

Ejemplo 1.2.2. Sea $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ y las funciones reales $u, u_d \in L^p(\Omega)$, $p \geq 2$. Para u_d un elemento fijo, el funcional $J : L^p(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$ definido por

$$J(u) = \|u - u_d\|_p^p$$

es Fréchet diferenciable con respecto a u en un punto arbitrario $\hat{u} \in L^p(\Omega)$ en la dirección $\phi \in L^p(\Omega)$. Además, la derivada de Fréchet de J es el funcional lineal y acotado $J_u(\hat{u}) :$

$L^p(\Omega) \rightarrow \mathbb{R}$ definido por

$$J_u(\tilde{u})\phi = p(\operatorname{sgn}(\hat{u} - u_d)|\hat{u} - u_d|^{p-1}, \phi), \quad (1.4)$$

donde $\operatorname{sgn}(\hat{u} - u_d)$ denota el signo de $(\hat{u} - u_d)$.

En efecto, consideramos el operador $g : L^p(\Omega) \rightarrow L^q(\Omega)$, con $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$, definido por

$$g(u) = \begin{cases} \frac{|u - u_d|^p - |\hat{u} - u_d|^p}{u - \hat{u}}, & \text{si } u \neq \hat{u}, \\ p|\hat{u} - u_d|^{p-1}\operatorname{sgn}(\hat{u} - u_d), & \text{si } u = \hat{u}, \end{cases}$$

para cada $u \in L^p(\Omega)$. Obsérvese que $\lim_{u \rightarrow \hat{u}} g(u) = p|\hat{u} - u_d|^{p-1}\operatorname{sgn}(\hat{u} - u_d)$, de modo que g es continuo en \hat{u} . Además, para cada $u \in L^p(\Omega)$, se tiene que $g(u) \in L^q(\Omega)$. De hecho, note que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |g(u)|^q dx &= \int_{\Omega} \left| \frac{|u - u_d|^p - |\hat{u} - u_d|^p}{u - \hat{u}} \right|^q dx \\ &\leq C \int_{\Omega} \frac{(|u - u_d| - |\hat{u} - u_d|)(|u - u_d|^{p-1} + |\hat{u} - u_d|^{p-1})^q}{|u - \hat{u}|} dx \\ &\leq C \int_{\Omega} \frac{|u - u_d - (\hat{u} - u_d)|^q (|u - u_d|^{p-1} + |\hat{u} - u_d|^{p-1})^q}{|u - \hat{u}|^q} dx \\ &= C \int_{\Omega} (|u - u_d|^{p-1} + |\hat{u} - u_d|^{p-1})^q dx \\ &\leq C_q \int_{\Omega} (|u - u_d|^{(p-1)q} + |\hat{u} - u_d|^{(p-1)q}) dx \\ &= C_q \int_{\Omega} |u - u_d|^p dx + C_q \int_{\Omega} |\hat{u} - u_d|^p dx < \infty, \end{aligned}$$

pues las funciones u , \hat{u} y u_d pertenecen al espacio $L^p(\Omega)$. Consecuentemente, se tiene que $g(u) \in L^q(\Omega)$ para toda $u \in L^p(\Omega)$.

Por otro lado, observemos que para cada $h \in L^p(\Omega)$, con $h \neq 0$, se tiene

$$\begin{aligned} J(\hat{u} + h) - J(\hat{u}) - \langle g(\hat{u} + h), h \rangle &= \int_{\Omega} (|\hat{u} + h - u_d|^p - |\hat{u} - u_d|^p) dx \\ &\quad - \int_{\Omega} \left(\frac{|\hat{u} + h - u_d|^p - |\hat{u} - u_d|^p}{\hat{u} + h - \hat{u}} \right) h dx \\ &= 0. \end{aligned} \quad (1.5)$$

Definiendo $\phi : L^p(\Omega) \rightarrow L^q(\Omega)$ por

$$\phi(h) = g(\hat{u} + h) - g(\hat{u}) \quad \forall h \in L^p(\Omega), \quad (1.6)$$

se concluye

$$\begin{aligned} \langle \phi(h), h \rangle &= \langle g(\hat{u} + h) - g(\hat{u}), h \rangle \\ &= \langle g(\hat{u} + h), h \rangle - \langle g(\hat{u}), h \rangle. \end{aligned} \quad (1.7)$$

Al sustituir (1.7) en (1.5), se obtiene

$$J(\hat{u} + h) - J(\hat{u}) - \langle g(\hat{u}), h \rangle = \langle \phi(h), h \rangle \quad h \in L^p(\Omega), h \neq 0,$$

lo cual implica

$$\frac{|J(\hat{u} + h) - J(\hat{u}) - \langle g(\hat{u}), h \rangle|}{\|h\|_{L^p(\Omega)}} = \frac{|\langle \phi(h), h \rangle|}{\|h\|_{L^p(\Omega)}} \quad \forall h \in L^p(\Omega), h \neq 0. \quad (1.8)$$

Finalmente, observe que debido a la continuidad de g en \hat{u} , se tiene

$$g(\hat{u} + h) \rightarrow g(\hat{u}), \quad \text{cuando } h \rightarrow 0,$$

así, teniendo en cuenta (1.6), se concluye

$$\phi(h) \rightarrow 0, \quad \text{cuando } h \rightarrow 0.$$

Por lo tanto, debido a que $\phi(h) \in L^q(\Omega)$ para cada $h \in L^p(\Omega)$, se tiene

$$\frac{|\langle \phi(h), h \rangle|}{\|h\|_{L^p(\Omega)}} \leq \frac{\|\phi(h)\|_{L^q(\Omega)} \|h\|_{L^p(\Omega)}}{\|h\|_{L^p(\Omega)}} = \|\phi(h)\|_{L^q(\Omega)} \rightarrow 0, \text{ cuando } h \rightarrow 0. \quad (1.9)$$

En consecuencia, al emplear (1.9) en (1.8), se obtiene

$$\lim_{\|h\|_{L^p(\Omega)} \rightarrow 0} \frac{|J(\hat{u} + h) - J(\hat{u}) - \langle g(\hat{u}, h) \rangle|}{\|h\|_{L^p(\Omega)}} = \lim_{\|h\|_{L^p(\Omega)} \rightarrow 0} \frac{|\langle \phi(h), h \rangle|}{\|h\|_{L^p(\Omega)}} = 0,$$

donde $\langle g(\hat{u}), h \rangle = \langle p|\hat{u} - u_d|^{p-1} \text{sgn}(\hat{u} - u_d), h \rangle$, de esto último y la definición de derivada en el sentido de Fréchet se concluye (1.4).

Observación 1.2.1. Dado el conjunto $K = \{\xi \in L^2(\Omega) : a \leq \xi \leq b \text{ c.t.p. en } \Omega\}$ con $a, b \in L^2(\Omega)$, se denota por $Proj_K(v)$ la proyección de $v \in L^2(\Omega)$ sobre el conjunto K , definida por

$$Proj_K(v) = \begin{cases} a, & \text{si } v \leq a, \\ v, & \text{si } a \leq v \leq b, \\ b, & \text{si } v > b. \end{cases}$$

Teorema 1.2.6 (²⁴, Teorema 6.68). Sea $\Omega \subseteq \mathbb{R}^N$ medible y acotado, considere el conjunto $K = \{\xi \in L^2(\Omega) : a \leq \xi \leq b \text{ c.t.p. en } \Omega\}$ con $a, b \in L^2(\Omega)$ y sea $\mathcal{U} \subseteq L^2(\Omega)$. Además, sea $g \in L^2(\Omega)$, $\bar{u} \in \mathcal{U}$, y considere la siguiente desigualdad variacional:

$$\int_{\Omega} g(u - \bar{u}) \geq 0 \quad \text{para cada } u \in \mathcal{U}. \quad (1.10)$$

a) Si $\mathcal{U} = \{\xi \in L^2(\Omega) : a(x) \leq \xi \leq b(x) \text{ c.t.p. } x \in \Omega\}$ con $a, b \in L^2(\Omega)$, entonces (1.10) es equivalente a cada uno de las siguientes condiciones que se cumplen para casi todo $x \in \Omega$:

$$i) \bar{u}(x) = \begin{cases} a(x), & \text{para } g(x) > 0, \\ \in K, & \text{para } g(x) = 0, \\ b(x), & \text{para } g(x) < 0, \end{cases}$$

²⁴ Philip P. Optimal Control of Partial Differential Equations. Octubre.

ii) $g(x)(\xi - \bar{u}) \geq 0$ para cada $\xi \in K$,

iii) $g(x)\bar{u}(x) \leq g(x)\xi$ para cada $\xi \in K$,

iv) $\min_{\xi \in K} g(x)\xi = g(x)\bar{u}(x)$.

Además, para cada $\delta \geq 0$, si se define $p = g - \delta\bar{u}$, entonces todas las condiciones anteriores son equivalentes al principio del mínimo:

$$\min_{\xi \in K} \left(p(x)\xi + \frac{\delta\xi^2}{2} \right) = p(x)\bar{u}(x) + \frac{\delta\bar{u}(x)^2}{2}.$$

Si $\delta > 0$, entonces todas las condiciones anteriores son equivalentes a la fórmula de proyección

$$\bar{u}(x) = Proj_K \left(-\frac{p(x)}{\delta} \right).$$

b) Si $\mathcal{U} = L^2(\Omega)$, entonces (1.10) es equivalente a

$$g(x) = 0 \quad \text{c.t.p. } x \in \Omega.$$

Teorema 1.2.7 (Existencia y unicidad de Picard-Lindelöf). Sea $f : \Omega \subseteq (\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n) \rightarrow \mathbb{R}^n$, donde Ω es abierto, una función continua y localmente Lipschitz respecto a la segunda variable. Entonces, dado $(t_0, x_0) \in \Omega$, existe un intervalo cerrado $I_\alpha = [t_0 - \alpha, t_0 + \alpha] \subset \mathbb{R}$, $\alpha > 0$ y una única solución del problema

$$\begin{cases} x' = f(t, x), \\ x(t_0) = x_0, \end{cases}$$

con $(t, x(t)) \in \Omega, \forall t \in I_\alpha$.

Teorema 1.2.8 ^(25, Teorema 10.22). Sea Ω un dominio acotado con frontera $\partial\Omega$ de clase C^2 , $1 < p, q < \infty$. Suponga que $f \in L^p(0, T; L^q(\Omega))$, $u_0 \in Z_{p,q} = \{L^q(\Omega); \mathcal{D}(\Delta_{\mathcal{N}})\}_{1-1/p,p}$,

²⁵ A. Feireisl E. Novtný. *Singular Limits in Thermodynamics of Viscous Fluids*. Advances in Mathematical Fluid Mechanics (AMFM). Birkhäuser Cham, 2009.

$\mathcal{D}(\Delta_{\mathcal{N}}) = \{v \in W^{2,q}(\Omega) : \partial_{\mathbf{n}}u = 0 \text{ en } \Omega\}$, donde $\{\cdot; \cdot\}_{\cdot}$ denota el espacio de interpolación real. Entonces el problema parabólico

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta u = f, & \text{en } Q_T, \\ \partial_{\mathbf{n}} u = 0, & \text{sobre } \Sigma_T, \\ u(0) = u_0, & \text{en } \Omega, \end{cases}$$

admite una única solución tal que

$$u \in C(Z_{p,q}) \cap L^p(0, T; W^{2,q}(\Omega)), \quad \partial_t u \in L^p(0, T; L^q(\Omega)).$$

Además, existe una constante positiva $C := C(p, q, \Omega, T)$ tal que

$$\|u(t)\|_{C(Z_{p,q})} + \|\partial_t u\|_{L^p(0,T;L^q(\Omega))} + \|\Delta u\|_{L^p(0,T;L^q(\Omega))} \leq C(\|f\|_{L^p(0,T;L^q(\Omega))}) + \|u_0\|_{Z_{p,q}}.$$

Si $p = q$, se tiene que

$$Z_{p,p} = \hat{W}^{2-2/p,p} = \begin{cases} W^{2-2/p,p}(\Omega), & \text{si } p < 3, \\ \{u \in W^{2-2/p,p}(\Omega) : \partial_{\mathbf{n}} = 0 \text{ sobre } \partial\Omega\}, & \text{si } p > 3. \end{cases}$$

2. Análisis teórico

En este capítulo se demostrará la existencia y unicidad de solución débil del sistema (5), cuya definición es dada a continuación.

Definición 2.0.1. *Sea $T > 0$ fijo. Considere $\mathbf{c} \in L^\infty(Q_T)$, $\mathbf{s} \in L^\infty(Q_T)$ dados y sea $[u_0, \sigma_0] \in L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)$. Un par $[u, \sigma]$ es solución débil de (5) en el intervalo $[0, T]$ si $u, \sigma \in \mathcal{X} \doteq W^{1,2}(0, T; (H^1)'(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap C([0, T], L^2(\Omega))$ y satisfacen*

$$\langle \partial_t u(t), v \rangle + d_u(\nabla u, \nabla v) = (-F'(u) + [m(\sigma) - \mathbf{c}]h'(u), v),$$

$$\langle \partial_t \sigma(t), w \rangle + d_\sigma(\nabla \sigma, \nabla w) + \gamma_h(\sigma, w) + \gamma_c(g(\sigma)u, w) = S_h(1 - u, w) + (S_c - \mathbf{s})(u, w),$$

c.t.p. en $t \in [0, T]$ para todo $v, w \in H^1(\Omega)$; además $[u(0), \sigma(0)] = [u_0, \sigma_0]$ c.t.p. en Ω .

Observación 2.0.1. *Por un resultado clásico de ecuaciones diferenciales en espacios de Banach (ver, por ejemplo, ²⁶ pag 169), si $f \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$, $\partial_t f \in L^2(0, T; (H^1)'(\Omega))$ asegura que $f \in C([0, T], L^2(\Omega))$. Además, la aplicación $t \mapsto \|u(t)\|^2$ es absolutamente continua y $\frac{d}{dt}\|f\|_{L^2(\Omega)}^2 = \langle \partial_t f, f \rangle$.*

A continuación, se enunciará el resultado que establece existencia y unicidad de solución débil para el sistema (5).

Teorema 2.0.1. *Dados $\mathbf{c} \in L^\infty(Q_T)$, $\mathbf{s} \in L^\infty(Q_T)$ con $\mathbf{s} \leq S_c$ y $[u_0, \sigma_0] \in L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)$ tal que*

$$0 \leq u_0 \leq 1 \quad y \quad \sigma_0 \geq 0 \quad \text{c.t.p. en } \Omega,$$

entonces, el sistema (5) tiene una única solución débil $[u, \sigma] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ satisfaciendo

$$0 \leq u \leq 1 \quad y \quad \sigma \geq 0 \quad \text{c.t.p. } (x, t) \text{ en } Q_T,$$

²⁶ Teman R. *Navier-Stokes equations : theory and numerical analysis*. North-Holland Publishing. 1977.

y se cumple la siguiente estimación uniforme

$$\|u\|_{\mathcal{X}}^2 + \|\sigma\|_{\mathcal{X}}^2 \leq C(\|u_0\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_0\|_{L^2(\Omega)}^2 + 1).$$

Adicionalmente, si $\sigma_0 \in L^\infty(\Omega)$, entonces $\sigma \in L^\infty(Q_T)$ y

$$\|\sigma\|_{L^\infty(Q_T)} \leq C(\|\sigma_0\|_{L^\infty(\Omega)} + 1).$$

2.1. Problema auxiliar

Dadas las no linealidades del sistema (5) para la demostración del Teorema 2.0.1, se considera un sistema auxiliar, el cual se define a continuación. Suponiendo que $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in L^\infty(Q_T) \times L^\infty(Q_T)$ y $\mathbf{s} \leq S_c$, se introduce la función de truncamiento

$$k(r) = \begin{cases} -2r(1-r) & r \in [0, 1], \\ 0 & r \notin [0, 1]. \end{cases}$$

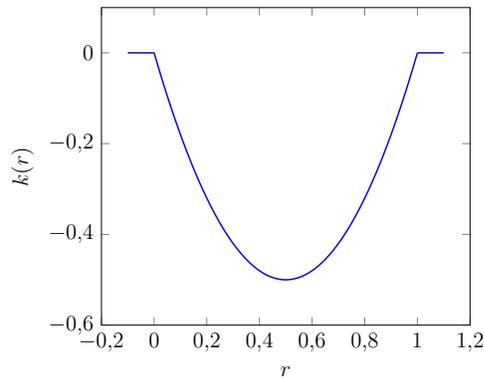


Figura 2.1: Gráfico de la función $k(r)$

y la función $\tilde{f}(\sigma, \mathbf{c}) = M[1 - 3(m(\sigma) - \mathbf{c})]$. Entonces, se considera el siguiente problema

auxiliar:

$$\begin{cases} \partial_t u - d_u \Delta u - 4Mu^2(1-u) = \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c})k(u) & \text{en } Q_T, \\ \partial_t \sigma - d_\sigma \Delta \sigma + \gamma_h \sigma + \gamma_c \frac{A_{ox} \sigma u}{k_{ox} + |\sigma|} = S_h(1-u) + (S_c - \mathbf{s})u & \text{en } Q_T, \\ \partial_{\mathbf{n}} u = \partial_{\mathbf{n}} \sigma = 0 & \text{sobre } \Sigma_T, \\ u(0) = u_0, \sigma(0) = \sigma_0 & \text{en } \Omega. \end{cases} \quad (2.1)$$

Se verá que cualquier solución $[u, \sigma]$ de (2.1) con $[u_0, \sigma_0] \in L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)$ tal que $0 \leq u_0 \leq 1$ y $\sigma_0 \leq 0$, verifica que $0 \leq u \leq 1$ y $\sigma \geq 0$. Ese es el contenido de los siguientes dos lemas.

Lema 2.1.1. *Si $0 \leq u_0 \leq 1$ c.t.p. en Ω , entonces $0 \leq u(t) \leq 1$ c.t.p. en Q_T .*

Demostración. Considérese $u^- = \min\{0, u\}$; de esa forma, multiplicando la ecuación (2.1) por $u^- \in H^1(\Omega)$ e integrando por partes sobre Ω y notando que $(-u^2, u^-) = \| -u^- \|_{L^3(\Omega)}^3 = \|u^-\|_{L^3(\Omega)}^3$, se obtiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u^-\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \|\nabla u^-\|_{L^2(\Omega)}^2 + 4M \|u^-\|_{L^3(\Omega)}^3 + 4M \|u^-\|_{L^4(\Omega)}^4 = \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c})k(u)u^-.$$

Por la definición de $k(r)$, obsérvese que $\int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c})k(u)u^- \leq 0$, dado que $k(u) = 0$ cuando $u \notin [0, 1]$ y $u^- = 0$ cuando $u \in [0, 1]$; por lo tanto, se tiene que

$$\frac{d}{dt} \|u^-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq 0.$$

Integrando en tiempo la última desigualdad se tiene que $\|u^-(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|u^-(0)\|_{L^2(\Omega)}^2$. Dado que $u_0 \geq 0$, entonces $u^-(0) = u_0^- = \min\{0, u_0\} = 0$ c.t.p. en Ω , de donde se concluye que $u^- = 0$ c.t.p. en Q_T , es decir $u \geq 0$ c.t.p. en Q_T .

Ahora, considérese $w = u - 1$. Nótese que $\partial_t w = \partial_t u$ y $\Delta w = \Delta u$; por lo tanto, w resuelve la ecuación

$$\partial_t w - d_u \Delta w + 4Mu^2 w = \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c})k(w+1). \quad (2.2)$$

De manera análoga, multiplicando (2.2) por $w^+ = \max\{0, w\}$ e integrando en Ω se obtiene

que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|w^+\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \|\nabla w^+\|_{L^2(\Omega)}^2 + 4M \int_{\Omega} u^2 (w^+)^2 = \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c}) k(w+1) w^+.$$

Como $\int_{\Omega} u^2 (w^+)^2 \geq 0$ y por construcción de $k(r)$, se tiene que $\int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c}) k(w+1) w^+ = 0$, dado que $k(w+1) = 0$ si $w \notin [-1, 0]$ y $w^+ = 0$ si $w \in [-1, 0]$, entonces

$$\frac{d}{dt} \|w^+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq 0.$$

Consecuentemente,

$$\|w^+\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|w^+(0)\|_{L^2(\Omega)}^2.$$

Como $w^+(0) = u_0 - 1 \leq 0$, entonces $\|w^+(0)\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$. Así se concluye que $u(t) \leq 1$ c.t.p. en Q_T . ■

Lema 2.1.2. Si $\sigma_0 \geq 0$ y $0 \leq u_0 \leq 1$ c.t.p. en Ω , entonces $\sigma(t) \geq 0$ c.t.p. en Q_T .

Demostración. Se demostrará de manera similar al lema anterior. Considérese $\sigma^- = \min\{0, \sigma\}$. Usando la segunda ecuación de (2.1), se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma^-\|_{L^2}^2 + d_{\sigma} \|\nabla \sigma^-\|_{L^2}^2 + \gamma_h \int_{\Omega} |\sigma^-|^2 + \gamma_c \int_{\Omega} \frac{A_{ox} |\sigma^-|^2 u}{k_{ox} + |\sigma|} \\ = S_h \int_{\Omega} (1-u) \sigma^- + \int_{\Omega} (S_c - \mathbf{s}) u \sigma^-, \end{aligned}$$

y notando que

$$S_h \int_{\Omega} (1-u) \sigma^- + \int_{\Omega} (S_c - \mathbf{s}) u \sigma^- \leq 0,$$

se obtiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma^-\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq 0,$$

con lo cual, integrando sobre $[0, t]$ se tiene que,

$$\|\sigma^-(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq \|\sigma^-(0)\|_{L^2(\Omega)}^2,$$

y como $\sigma^-(0) = \min\{0, \sigma_0\} = 0$, entonces $\sigma^-(t) = 0$ c.t.p. en Q_T y así, $\sigma(t) \geq 0$ c.t.p. en

Q_T . ■

A partir de ahora, se usará el conjunto \mathcal{S} , definido por

$$\mathcal{S} = \{[u, \sigma] \in L^2(\Omega) \times L^2(\Omega) : 0 \leq u \leq 1, \sigma \geq 0\}.$$

Sean $[u_0, \sigma_0] \in \mathcal{S}$ arbitrariamente dados y $T > 0$. Ahora se mostrará que el problema auxiliar (2.1) admite por lo menos una solución definida en el intervalo de tiempo $[0, T)$, para eso, se hará uso del Método de Galerkin.

Aproximación de Galerkin Considérese $\{e_j\}_{j=1}^{\infty}$ una base ortonormal suave en $L^2(\Omega)$ que también es ortogonal en $H^1(\Omega)$. Se define $V_n = \text{gen}\{e_1, \dots, e_n\}$, y se denota por \mathbb{P}_n la proyección correspondiente de $H^1(\Omega)$ en V_n . Sea $n \in \mathbb{N}$ fijo. A continuación, se considera el siguiente problema de dimensión finita:

Encontrar $T_n > 0$ y funciones $a_j, b_j \in C^1([0, T_n])$ tales que

$$u_n(t) = \sum_{j=1}^n a_j(t)e_j, \quad \sigma_n(t) = \sum_{j=1}^n b_j(t)e_j \in C^1([0, T_n], V_n),$$

de manera que satisfagan c.t.p. $t \in (0, T_n)$, las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \langle \partial_t u_n(t), v \rangle + d_u(\nabla u_n, \nabla v) &= (4Mu_n^2(1 - u_n) + \tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c})k(u_n), v), \forall v \in V_n, \\ \langle \partial_t \sigma_n(t), w \rangle + d_\sigma(\nabla \sigma_n, \nabla w) &= (-\gamma_h \sigma_n - \gamma_c g(\sigma_n)u_n + S_h(1 - u_n) + (S_c - \mathbf{s})u_n, w), \forall w \in V_n, \end{aligned} \tag{2.3}$$

junto con las condiciones iniciales $u_n(0) = \mathbb{P}_n u_0$ y $\sigma_n(0) = \mathbb{P}_n \sigma_0$ c.t.p. en Ω .

Como $v, w \in V_n$, el problema es equivalente a elegir $v = w = e_j, \forall j = 1, 2, 3, \dots, n$. De esa forma, el problema de encontrar $u_n(t)$ y $\sigma_n(t)$ se reduce a encontrar los vectores $a(t) = (a_1(t), a_2(t), \dots, a_n(t))^T$ y $b(t) = (b_1(t), b_2(t), \dots, b_n(t))^T$. Si se reemplaza la representación

de $u_n(t)$ y $\sigma_n(t)$ en (2.3), entonces el problema equivale a hallar $a(t), b(t) \in \mathbb{R}^n$ tales que

$$\begin{cases} \mathcal{M} \frac{d}{dt} a(t) + d_u \mathcal{N} \cdot a(t) = \mathcal{F}_1, \\ \mathcal{M} \frac{d}{dt} b(t) + d_\sigma \mathcal{N} \cdot b(t) = \mathcal{F}_2, \end{cases} \quad (2.4)$$

donde $\mathcal{M}, \mathcal{N} \in M_{n \times n}$ son las matrices dadas por

$$(\mathcal{M})_{ij} = (e_i, e_j), \quad y \quad (\mathcal{N})_{ij} = (\nabla e_i, \nabla e_j),$$

$\mathcal{F}_1 \in \mathbb{R}^n$ es el vector dado por

$$(\mathcal{F}_1)_j = \int_{\Omega} 4M \left(\sum_{i=1}^n a_i(t) e_i \right)^2 \left(1 - \sum_{i=1}^n a_i(t) e_i \right) e_j + \int_{\Omega} \tilde{f} \left(\sum_{i=1}^n b_i(t) e_i, \mathbf{c} \right) k \left(\sum_{i=1}^n a_i(t) e_i \right) e_j,$$

y el vector $\mathcal{F}_2 \in \mathbb{R}^n$ es dado por

$$\begin{aligned} (\mathcal{F}_2)_j = & -\gamma_h \int_{\Omega} \left(\sum_{i=1}^n b_i(t) e_i \right) e_j - \gamma_c \int_{\Omega} \frac{A_{ox} \left(\sum_{i=1}^n b_i(t) e_i \right) \left(\sum_{i=1}^n a_i(t) e_i \right) e_j}{k_{ox} + \sum_{i=1}^n b_i(t) e_i} \\ & + S_h \int_{\Omega} \left(1 - \sum_{i=1}^n a_i(t) e_i \right) e_j + \int_{\Omega} (S_c - \mathbf{s}) \left(\sum_{i=1}^n a_i(t) e_i \right) e_j. \end{aligned}$$

Dado que \mathcal{M} es invertible, entonces el problema puede ser reescrito en el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con $2n$ ecuaciones y $2n$ incógnitas:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} a = -d_u \mathcal{M}^{-1} \cdot \mathcal{N} a + \mathcal{M}^{-1} \mathcal{F}_1, \\ \frac{d}{dt} b = -d_\sigma \mathcal{M}^{-1} \cdot \mathcal{N} b + \mathcal{M}^{-1} \mathcal{F}_2, \\ a(0) = a_0, b(0) = b_0. \end{cases} \quad (2.5)$$

Teniendo en cuenta que \tilde{f} y k son localmente Lipschitz, entonces \mathcal{F}_1 es localmente Lipschitz respecto de a y b . Asimismo, dado que los términos no lineales de \mathcal{F}_2 son Lipschitz, entonces \mathcal{F}_2 es Lipschitz respecto de a y b . Así, por el Teorema 1.2.7, se concluye que el sistema (2.5) tiene solución única. Por lo tanto, para cada $n \geq 1$, existen $T_n > 0$ y funciones únicas $u_n, \sigma_n : [0, T_n) \mapsto V_n$ que resuelven a (2.3) al menos en $[0, T_n)$.

Asimismo, para cada n , se cumple alguna de las siguientes alternativas:

$$\text{que } T = T_n, \text{ o que, } \limsup_{t \rightarrow T_n} \|u^n\|_{L^2(\Omega)} = +\infty \quad \text{y} \quad \limsup_{t \rightarrow T_n} \|\sigma^n\|_{L^2(\Omega)} = +\infty.$$

A continuación, mediante algunas estimaciones para las u_n y σ_n se descartará la segunda afirmación anterior.

Estimaciones de energía Ahora se buscan algunas estimativas para las u_n y σ_n independientes de n . Para cada $t \in [0, T_n)$, considérese $v = u_n(t)$ en (2.3)₁, de lo cual se deduce que

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \|\nabla u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + 4M \|u_n(t)\|_{L^4(\Omega)}^4 \\ & = 4M \|u_n(t)\|_{L^3(\Omega)}^3 + \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) k(u_n(t)) u_n(t). \end{aligned}$$

Por el Lema 1.2.1 con $p = 2$, $q = 4$, $r = 3$, y $\theta = \frac{1}{3}$ y aplicando la desigualdad de Young, se tiene que

$$4M \|u_n\|_{L^3(\Omega)}^3 \leq 4M \|u_n\|_{L^4(\Omega)}^2 \|u_n\|_{L^2(\Omega)} \leq \|u_n\|_{L^4(\Omega)}^4 + 8M^2 \|u_n\|_{L^2(\Omega)}^2;$$

por lo tanto,

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \|\nabla u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + 3M \|u_n(t)\|_{L^4(\Omega)}^4 \\ & \leq 8M^2 \|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) k(u_n(t)) u_n(t). \end{aligned} \tag{2.6}$$

Asimismo, considerando $w = \sigma_n(t)$ en (2.3)₂, se obtiene que

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla \sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \gamma_h \int_{\Omega} (\sigma_n(t))^2 + \gamma_c \int_{\Omega} \frac{A_{ox}(\sigma_n(t))^2 u_n(t)}{k_{ox} + |\sigma_n(t)|} \\ & = S_h \int_{\Omega} (1 - u_n(t)) \sigma_n(t) + \int_{\Omega} (S_c - \mathbf{s}) u_n(t) \sigma_n(t). \end{aligned} \tag{2.7}$$

Sumando (2.6) y (2.7), se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left(\|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) + d_u \|\nabla u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla \sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + 3M \|u_n(t)\|_{L^4(\Omega)}^4 \\ + \gamma_h \int_{\Omega} (\sigma_n(t))^2 + \gamma_c \int_{\Omega} \frac{A_{ox}(\sigma_n(t))^2 u_n(t)}{k_{ox} + |\sigma_n(t)|} \leq 8M^2 \|u_n\|_{L^2(\Omega)}^2 + \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) k(u_n(t)) u_n(t) \\ + S_h \int_{\Omega} (1 - u_n(t)) \sigma_n(t) + \int_{\Omega} (S_c - \mathbf{s}) u_n(t) \sigma_n(t). \end{aligned} \quad (2.8)$$

dato que $|k(u_n)| \leq 2$ y $\tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) = |1 - 3[m(\sigma_n) - \mathbf{c}]| \leq C$, entonces usando la desigualdad de Hölder y Young se tiene que

$$\int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) k(u_n) u_n \leq \|\tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) k(u_n)\|_{L^2(\Omega)} \|u_n\|_{L^2(\Omega)} \leq C + \|u_n\|_{L^2(\Omega)}^2. \quad (2.9)$$

Además, se tiene que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} (S_c - \mathbf{s}) u_n \sigma_n + S_h \int_{\Omega} (1 - u_n) \sigma_n \leq |S_h| \int_{\Omega} |\sigma_n - u_n \sigma_n| + |S_c - \mathbf{s}| \int_{\Omega} |u_n \sigma_n| \\ \leq C(|S_c| + |S_c - \mathbf{s}|) (\|\sigma_n\|_{L^2(\Omega)} + \|\sigma_n\|_{L^2(\Omega)} \|u_n\|_{L^2(\Omega)}) \\ \leq C(\|\sigma_n\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_n\|_{L^2(\Omega)}^2 + 1), \end{aligned} \quad (2.10)$$

y

$$\gamma_c \int_{\Omega} \frac{A_{ox}(\sigma_n)^2 u_n}{k_{ox} + |\sigma_n|} \leq \gamma_c A_{ox} \int_{\Omega} |\sigma_n| |u_n| \leq \gamma_c A_{ox} \left(\|\sigma_n\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_n\|_{L^2(\Omega)}^2 \right).$$

Así, de (2.9) y (2.10) se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (\|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2) + d_u \|\nabla u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla \sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + 4\|u_n(t)\|_{L^4(\Omega)}^4 \\ + 4\|u_n(t)\|_{L^3(\Omega)}^3 \leq C(\|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2) + C. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Integrando la desigualdad (2.11) en el intervalo $[0, t]$, se obtiene que, para todo $t \in [0, T_n)$,

$$\begin{aligned} & \|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \int_0^t \|\nabla u_n(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 ds + d_\sigma \int_0^t \|\nabla \sigma_n(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 ds \\ & + 4M \int_0^t \|u_n(s)\|_{L^4(\Omega)}^4 ds + 4M \int_0^t \|u_n(s)\|_{L^3(\Omega)}^3 ds \leq \left(\|u_n(0)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(0)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) \quad (2.12) \\ & + C \int_0^t \left(\|u_n(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) ds. \end{aligned}$$

Aplicando el Lema de Gronwall a (2.12) se tiene que

$$\|u_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_n(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq C(T_n) \left(\|u_0\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_0\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) \quad \forall t \in [0, T_n), \quad (2.13)$$

por lo tanto, se tiene que $T_n = T$ y además, de nuevo por (2.12),

$$\| [u_n(t), \sigma_n(t)] \|_{[L^2(0,T;H^1(\Omega))]^2} + \| [u_n(t), \sigma_n(t)] \|_{[L^\infty(0,T;L^2(\Omega))]^2} + \|u_n(t)\|_{L^4(Q_T)}^4 \leq C.$$

Asimismo, por comparación se tiene que

$$\| [\partial_t u_n(t), \partial_t \sigma_n(t)] \|_{[L^2(0,T;(H^1)'(\Omega))]^2} \leq C. \quad (2.14)$$

Paso al límite Por las estimaciones anteriormente obtenidas, se tiene que existe una subsucesión de $[u_n, \sigma_n]$, que por simplicidad se denota nuevamente por $[u_n, \sigma_n]$, tal que

$$\begin{cases} u_n \xrightarrow{*} u \text{ en } L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \text{ y } u_n \rightharpoonup u \text{ en } L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^4(Q_T) \\ \sigma_n \xrightarrow{*} \sigma \text{ en } L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \text{ y } \sigma_n \rightharpoonup \sigma \text{ en } L^2(0, T; H^1(\Omega)). \end{cases}$$

Usando el Teorema 1.2.4, con $X = H^1$, $B = L^2$, $Y = (H^1)'$, entonces se cumple $X \hookrightarrow B \hookrightarrow Y$, y como $u_n \rightharpoonup u$ en $L^2(Q_T)$ y $\partial_t u_n \rightharpoonup \partial_t u$ en $L^2(0, T; (H^1)'(\Omega))$, entonces $u_n \rightarrow u$ fuertemente en $L^2(Q_T)$; de forma análoga se tiene que $\sigma_n \rightarrow \sigma$ fuertemente en $L^2(0, T; L^2(\Omega))$.

En las siguientes convergencias, se considera $w \in H^1(\Omega)$ y $\phi \in C_c^\infty(0, t)$ con $t \leq T$

arbitrarios.

Observe que

$$\int_0^T \int_{\Omega} \nabla u_n \nabla (w(x)\phi(t)) dx dt \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \int_0^T \int_{\Omega} \nabla u \nabla (w(x)\phi(t)) dx dt,$$

dada la convergencia débil de $u_n \rightharpoonup u$ en $L^2(0, T; H^1(\Omega))$; además, ya que $u_n^3 - u^3 \rightarrow 0$ c.t.p. en Q_T y $\|u_n\|_{L^{4/3}(0, T; L^{4/3}(\Omega))} < C$, se tiene que

$$\int_0^T \int_{\Omega} u_n^3 w(x)\phi(t) dx dt \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \int_0^T \int_{\Omega} u^3 w(x)\phi(t) dx dt.$$

Ahora, observe que $\tilde{f}(\cdot, \cdot)$ es globalmente Lipschitz y $k(\cdot)$ es acotada; por lo tanto,

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_{\Omega} [\tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) - \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c})] k(u_n) w(x)\phi(t) dx dt &\leq C \|\phi\|_{L^\infty(0, T)} \int_0^T \int_{\Omega} |\sigma_n - \sigma| |w(x)| dx dt \\ &\leq C \|\phi\|_{L^\infty(0, T)} \int_0^T \|\sigma_n(t) - \sigma(t)\|_{L^2(\Omega)} \|w\|_{L^2(\Omega)} dt \\ &\leq C \|\phi\|_{L^\infty(0, T)} \|w\|_{L^2(\Omega)} \sqrt{T} \|\sigma_n - \sigma\|_{L^2(Q_T)} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0, \end{aligned}$$

dada la convergencia fuerte $\sigma_n \rightarrow \sigma$ en $L^2(Q_T)$; asimismo, ya que $k(\cdot)$ es Lipschitz y $\tilde{f}(\cdot, \cdot)$ es acotada, entonces

$$\int_0^T \int_{\Omega} [k(u_n) - k(u)] \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c}) w(x)\phi(t) dx dt \leq C \|\phi\|_{L^\infty(0, T)} \int_0^T \int_{\Omega} |u_n - u| |w(x)| dx dt \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0,$$

dada la convergencia fuerte $u_n \rightarrow u$ en $L^2(Q_T)$, lo que muestra la convergencia

$$\int_0^T \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_n, \mathbf{c}) k(u_n) w(x)\phi(t) dx dt \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \int_0^T \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma, \mathbf{c}) k(u) w(x)\phi(t) dx dt.$$

Ahora, ya que $\frac{|s|}{1+|s|} \leq 1$, se tiene que

$$\int_0^T \int_{\Omega} (u_n - u) \frac{\sigma_n}{1 + |\sigma_n|} w(x)\phi(y) dx dy \leq \|\phi\|_{L^\infty(0, T)} \int_0^T \int_{\Omega} |u_n - u| |w(x)| dx dt \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0.$$

Además, gracias a la Lipschitz continuidad de $\frac{s}{1+|s|}$, se tiene que

$$\left| \frac{\sigma_n}{1+|\sigma_n|} - \frac{\sigma}{1+|\sigma|} \right| \leq |\sigma_n - \sigma|,$$

por lo tanto, usando la inmersión $H^1(\Omega) \hookrightarrow L^4(\Omega)$, se obtiene

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_{\Omega} u \left(\frac{\sigma_n}{1+|\sigma_n|} - \frac{\sigma}{1+|\sigma|} \right) w(x)\phi(t) dx dt &\leq \|\phi\|_{L^\infty(0,T)} \int_0^T \int_{\Omega} |\sigma_n - \sigma| |u| |w| dx dy \\ &\leq \|\phi\|_{L^\infty(0,T)} \|w\|_{L^4(\Omega)} \int_0^T \|\sigma_n - \sigma\|_{L^2(\Omega)} \|u\|_{L^4(\Omega)} dt \\ &\leq \|\phi\|_{L^\infty(0,T)} \|w\|_{L^4(\Omega)} \sqrt[4]{T} \|u\|_{L^4(Q_T)} \|\sigma_n - \sigma\|_{L^2(Q_T)} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 0. \end{aligned}$$

En consecuencia, gracias a la igualdad

$$\frac{u_n \sigma_n}{1+|\sigma_n|} - \frac{u \sigma}{1+|\sigma|} = (u_n - u) \frac{\sigma}{1+|\sigma_n|} + u \left[\frac{\sigma_n}{1+|\sigma_n|} - \frac{\sigma}{1+|\sigma|} \right],$$

se tiene la convergencia

$$\int_0^T \int_{\Omega} \frac{u_n \sigma_n}{1+|\sigma_n|} w(x)\phi(t) dx dy \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \int_0^T \int_{\Omega} \frac{u \sigma}{1+|\sigma|} w(x)\phi(t) dx dy.$$

Así, se demuestra que $[u, \sigma]$ es solución débil del problema (2.1).

Ahora, considere $T > 0$ y $[u_0, \sigma_0] \in \mathcal{S}$, y gracias a lo probado anteriormente, sea $[u, \sigma]$ una solución débil al problema auxiliar (2.1) originada por $[u_0, \sigma_0]$, además por los Lemas 2.1.1 y 2.1.2, se tiene que $[u, \sigma] \in \mathcal{S}$ c.t.p. en Q_T , implicando que

$$k(u) = -2u(1-u), \quad y \quad \frac{\sigma}{1+|\sigma|} = \frac{\sigma}{1+\sigma} = g(\sigma),$$

por lo tanto $[u, \sigma]$ resuelve el problema original (5) en $[0, T]$. Esto prueba la primera parte del Teorema 2.0.1, es decir, la existencia global de soluciones débiles del modelo (5) y la invariancia en el conjunto \mathcal{S} . Si $[u, \sigma]$ una solución del sistema principal con valor inicial $[u_0, \sigma_0] \in \mathcal{S}$, entonces, de la misma forma con la cual se encontraron las Desigualdades

2.13 y 2.14 y haciendo uso de la Observación 2.0.1, se tiene la siguiente estimación uniforme

$$\|u\|_{\mathcal{X}}^2 + \|\sigma\|_{\mathcal{X}}^2 \leq C(\|u_0\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_0\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{c}\|_{L^2(Q_T)} + \|\mathbf{s}\|_{L^2(Q_T)} + 1).$$

Finalmente, la unicidad es consecuencia del siguiente teorema. ■

Teorema 2.1.1. Sean $[u_i, \sigma_i]$, con $i = 1, 2$, dos soluciones débiles de (5) con los respectivos controles $(\mathbf{c}_i, \mathbf{s}_i) \in L^\infty(Q_T) \times L^\infty(Q_T)$, con $\mathbf{s}_i \leq S_c$ y con dato inicial $z_i = [u_{0,i}, \sigma_{0,i}] \in \mathcal{S}$, $i = 1, 2$. Entonces,

$$\begin{aligned} & \|u_1(t) - u_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_1(t) - \sigma_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u_1 - u_2\|_{L^2(0,T;H^1(\Omega))}^2 + \|\sigma_1 - \sigma_2\|_{L^2(0,T;H^1(\Omega))}^2 \\ & \leq C(\|z_1 - z_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{c}_1 - \mathbf{c}_2\|_{L^2(Q_T)}^2 + \|\mathbf{s}_1 - \mathbf{s}_2\|_{L^2(Q_T)}^2), \end{aligned}$$

para todo $t \in [0, T]$.

Demostración. Sean $[u, \sigma] = [u_1 - u_2, \sigma_1 - \sigma_2]$ y $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] = [\mathbf{c}_1 - \mathbf{c}_2, \mathbf{s}_1 - \mathbf{s}_2]$, siendo $[u_i, \sigma_i]$, $i = 1, 2$, soluciones débiles de (5) asociadas a los controles $[\mathbf{c}_1, \mathbf{s}_1]$ y $[\mathbf{c}_2, \mathbf{s}_2]$ respectivamente. Entonces se satisfacen las siguientes ecuaciones en forma variacional

$$\begin{cases} \partial_t u_i - d_u \Delta u_i - 4M u_i^2 (1 - u_i) = \tilde{f}(\sigma_i, \mathbf{c}_i) k(u_i), \\ \partial_t \sigma_i - d_\sigma \Delta \sigma_i + \gamma_h \sigma_i + \gamma_c g(\sigma_i) u_i = S_h (1 - u_i) + (S_c - \mathbf{s}_i) u_i. \end{cases} \quad (2.15)$$

Restando las correspondientes ecuaciones en (2.15) se obtiene el siguiente sistema diferencial:

$$\begin{cases} \partial_t u - d_u \Delta u + 4M u (u_1^2 + u_1 u_2 + u_2^2) = 4M u (u_1 + u_2) + \tilde{f}(\sigma_1, \mathbf{c}_1) k(u_1) - \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2) k(u_2), \\ \partial_t \sigma - d_\sigma \Delta \sigma + \gamma_h \sigma + \gamma_c [g(\sigma_1) u_1 - g(\sigma_2) u_2] = (S_c - S_h) u - \mathbf{s}_1 u_1 + \mathbf{s}_2 u_2. \end{cases} \quad (2.16)$$

Además, obsérvese que

$$\begin{aligned}\tilde{f}(\sigma_1, \mathbf{c}_1)k(u_1) - \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2)k(u_2) &= \left[\tilde{f}(\sigma_1, \mathbf{c}_1) - \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2) \right] k(u_1) + \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2) [k(u_1) - k(u_2)] \\ &= 3M [m(\sigma_2) - m(\sigma_1) + \mathbf{c}] k(u_1) - \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2) [k(u_2) - k(u_1)].\end{aligned}\tag{2.17}$$

Multiplicando la primera ecuación de (2.16) por u , se tiene que

$$u\partial_t u - d_u u \Delta u + 4Mu^2(u_1^2 + u_1 u_2 + u_2^2) = 4Mu^2(u_1 + u_2) + u\tilde{f}(\sigma_1, \mathbf{c}_1)k(u_1) - u\tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2)k(u_2).$$

Dado que $0 \leq u_i \leq 1$ para $i = 1, 2$, entonces $u_1 + u_2 \leq 2$, y además $4Mu^2(u_1^2 + u_1 u_2 + u_2^2) \geq 0$; por tanto, se tiene la desigualdad

$$u\partial_t u - d_u u \Delta u \leq 8Mu^2 + u\tilde{f}(\sigma_1, \mathbf{c}_1)k(u_1) - u\tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2)k(u_2).\tag{2.18}$$

Integrando (2.18) sobre Ω y usando (2.17), se obtiene que

$$\begin{aligned}\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \|\nabla u\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq 8M \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + 3M \int_{\Omega} [m(\sigma_2) - m(\sigma_1) + \mathbf{c}] k(u_1) u \\ &\quad - \int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2) [k(u_2) - k(u_1)] u.\end{aligned}\tag{2.19}$$

Usando que $k(\cdot)$ es acotada, que $m(\cdot)$ es Lipschitz, y aplicando las desigualdades de Hölder y Young, se tiene la siguiente estimación

$$\begin{aligned}3M \int_{\Omega} [m(\sigma_2) - m(\sigma_1) + \mathbf{c}] k(u_1) u &\leq 3M \int_{\Omega} (|m(\sigma_2) - m(\sigma_1)| + |\mathbf{c}|) |k(u_1)| |u| \\ &\leq C \int_{\Omega} (|\sigma| + |\mathbf{c}|) |u| \\ &\leq C \|u\|_{L^2(\Omega)} (\|\sigma\|_{L^2(\Omega)} + \|\mathbf{c}\|_{L^2(\Omega)}) \\ &\leq C (\|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{c}\|_{L^2(\Omega)}^2).\end{aligned}\tag{2.20}$$

Por otro lado, como consecuencia de $\tilde{f}(\cdot, \cdot)$ es acotada y $k(\cdot)$ es Lipschitz, se tiene que

$$-\int_{\Omega} \tilde{f}(\sigma_2, \mathbf{c}_2)[k(u_2) - k(u_1)]u \leq C \int_{\Omega} u^2 = C\|u\|_{L^2(\Omega)}^2. \quad (2.21)$$

Así, de (2.20) y (2.21) se obtiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_u \|\nabla u\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq C(\|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{c}\|_{L^2(\Omega)}^2). \quad (2.22)$$

Ahora, nótese que

$$\begin{aligned} g(\sigma_1)u_1 - g(\sigma_2)u_2 &= g(\sigma_1)u_1 - g(\sigma_2)u_1 + g(\sigma_2)u_1 - g(\sigma_2)u_2 \\ &= [g(\sigma_1) - g(\sigma_2)]u_1 + g(\sigma_2)u, \end{aligned}$$

y además,

$$\begin{aligned} -\mathbf{s}_1 u_1 + \mathbf{s}_2 u_2 &= -\mathbf{s}_1 u_1 + \mathbf{s}_2 u_2 + \mathbf{s}_2 u_1 - \mathbf{s}_2 u_1 \\ &= -u_1(\mathbf{s}_1 - \mathbf{s}_2) - \mathbf{s}_2(u_1 - u_2) \\ &= -u_1 \mathbf{s} - \mathbf{s}_2 u. \end{aligned}$$

Multiplicando la segunda ecuación de (2.16) por σ e integrando sobre Ω , se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla \sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 &= -\gamma_h \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 - \int_{\Omega} \gamma_c [(g(\sigma_1) - g(\sigma_2))u_1 + g(\sigma_2)u] \sigma \\ &\quad + \int_{\Omega} (S_c - S_h) u \sigma - \int_{\Omega} u_1 \mathbf{s} \sigma - \int_{\Omega} \mathbf{s}_2 u \sigma \\ &= -\gamma_h \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 - \gamma_c \int_{\Omega} (g(\sigma_1) - g(\sigma_2)) \sigma u_1 - \gamma_c \int_{\Omega} g(\sigma_2) u \sigma \\ &\quad + \int_{\Omega} (S_c - S_h - \mathbf{s}_2) u \sigma - \int_{\Omega} \mathbf{s} u_1 \sigma. \end{aligned} \quad (2.23)$$

Teniendo en cuenta que $0 \leq u_1 \leq 1$ y que

$$|g(\sigma_1) - g(\sigma_2)| = \left| \frac{\sigma_1 - \sigma_2}{(1 + \sigma_1)(1 + \sigma_2)} \right| \leq |\sigma_1 - \sigma_2| = |\sigma|,$$

se tiene que

$$-\gamma_c \int_{\Omega} [g(\sigma_1) - g(\sigma_2)] \sigma u_1 \leq |\gamma_c| \int_{\Omega} |\sigma| \sigma \leq C \int_{\Omega} \sigma^2 = C \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2.$$

Ahora, por definición de $g(\sigma)$, se tiene que $0 \leq g(\sigma) < 1$, y usando la desigualdad de Hölder se obtiene que

$$-\gamma_c \int_{\Omega} g(\sigma_2) u \sigma \leq C \int_{\Omega} |u| |\sigma| \leq C \|u\|_{L^2(\Omega)} \|\sigma\|_{L^2(\Omega)};$$

además, aplicando las desigualdades de Hölder y Young, se tiene que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} (S_c - S_h - \mathbf{s}_2) u \sigma + \int_{\Omega} \mathbf{s} u_1 \sigma &\leq C \int_{\Omega} |u| |\sigma| + \int_{\Omega} |\mathbf{s}| |\sigma| \\ &\leq C \|\sigma\|_{L^2(\Omega)} (\|u\|_{L^2(\Omega)} + \|\mathbf{s}\|_{L^2(\Omega)}) \\ &\leq C (\|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(\Omega)}^2). \end{aligned} \quad (2.24)$$

Por lo tanto, aplicando (2.24) a (2.23), se obtiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_{\sigma} \|\nabla \sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 \leq C (\|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(\Omega)}^2), \quad (2.25)$$

y consecuentemente, sumando (2.22) con (2.25), se concluye que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \Lambda(t) + d_u \|\nabla u\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_{\sigma} \|\nabla \sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2 \\ \leq C \Lambda(t) + C (\|\mathbf{c}\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(\Omega)}^2), \end{aligned}$$

donde $\Lambda(t) = \|u\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma\|_{L^2(\Omega)}^2$. Es decir,

$$\frac{d}{dt} \Lambda(t) \leq \frac{d}{dt} \Lambda(t) + C (\|u\|_{H^1(\Omega)}^2 + \|\sigma\|_{H^1(\Omega)}^2) \leq C \Lambda(t) + C (\|\mathbf{c}\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(\Omega)}^2).$$

Así, usando el Lema de Gronwall, se obtiene que

$$\begin{aligned} \|u(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq C(\|u(0)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma(0)\|_{L^2(\Omega)}^2) \\ &+ C \int_0^T \left(\|\mathbf{c}(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{s}(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) dt \end{aligned}$$

y así,

$$\begin{aligned} \|u_1(t) - u_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\sigma_1(t) - \sigma_2(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 &+ \|u_1 - u_2\|_{L^2(0,T;H^1(\Omega))}^2 + \|\sigma_1 - \sigma_2\|_{L^2(0,T;H^1(\Omega))}^2 \\ &\leq C(\|z_1 - z_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\mathbf{c}_1 - \mathbf{c}_2\|_{L^2(Q_t)}^2 + \|\mathbf{s}_1 - \mathbf{s}_2\|_{L^2(Q_t)}^2), \end{aligned}$$

donde $u(0) = u_{0,1} - u_{0,2}$ y $\sigma(0) = \sigma_{0,1} - \sigma_{0,2}$. ■

Como consecuencia inmediata del teorema anterior, la solución débil del problema (5) es única.

Para finalizar este capítulo, ya que σ_0 es acotado y teniendo en cuenta que los términos de la derecha de la ecuación

$$\partial_t \sigma - d_\sigma \Delta \sigma + \gamma_h \sigma = -\gamma_c \frac{A_{ox} \sigma u}{k_{ox} + \sigma} + S_h(1 - u) + (S_c - \mathbf{s})u,$$

pertencen a $L^\infty(Q_T)$, entonces por la teoría de regularidad parabólica (ver Teorema 7.1, p. 181, en ²⁷ y Teorema 1.2.8), se tiene que $\sigma \in L^\infty(Q_T)$. Por lo tanto, el Teorema 2.0.1 queda demostrado. ■

²⁷ Ural'ceva N. Ladyžnskaja O. Solonnikov V. *The Principles of Quantum Mechanics*. American Mathematical Society. 1968.

3. Problema de control óptimo

En este capítulo se estudia un problema de control óptimo relativo al sistema (5). El objetivo del capítulo es mostrar la existencia de solución global óptima, y establecer condiciones necesarias de optimalidad de primer orden.

3.1. Formulación del problema de control

En nuestro contexto, el problema de control óptimo consiste en encontrar funciones $\mathbf{c}(x, t)$ y $\mathbf{s}(x, t)$ que proporcionen los efectos citotóxicos y antiangiogénicos óptimos para tratar un determinado caso de glioma.

Inicialmente, se define el conjunto \mathcal{U}_{ad} de todos los controles admisibles $[\mathbf{c}, \mathbf{s}]$ como

$$\mathcal{U}_{ad} = \{[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in L^2(Q_T) \times L^2(Q_T) : \mathbf{c} \in K_1, \mathbf{s} \in K_2\},$$

donde los conjuntos K_1 y K_2 son definidos como

$$K_1 = \{\mathbf{c} \in L^2(Q_T) : 0 \leq \mathbf{c} \leq U_{max} \text{ c.t.p. en } Q_T\},$$

y

$$K_2 = \{\mathbf{s} \in L^2(Q_T) : 0 \leq \mathbf{s} \leq S_{max} \text{ c.t.p. en } Q_T\},$$

siendo $U_{max} > 0$ y $0 < S_{max} \leq S_c$ representando los límites factibles para los efectos terapéuticos que se pueden lograr de manera realista con medicamentos comunes. Por otro lado, se consideran los estados iniciales

$$[u_0, \sigma_0] \in \mathcal{S} \text{ con } \sigma_0 \in L^\infty(\Omega),$$

donde $\mathcal{S} = \{[u, \sigma] \in L^2(\Omega) \times L^2(\Omega) : 0 \leq u \leq 1, \sigma \geq 0\}$. Para cada par de valores $[\mathbf{c}, \mathbf{s}]$

dentro del conjunto \mathcal{U}_{ad} , se determina $[u, \sigma]$ como la solución débil de la ecuación (5) asociada al par $[\mathbf{c}, \mathbf{s}]$ con condiciones iniciales $[u_0, \sigma_0]$.

Para el desarrollo del capítulo, se define el espacio débil

$$\mathcal{H} = C([0, T], L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)).$$

Para plantear el problema de control, se establecen los estados deseados tanto para la fase tumoral como para los niveles de oxígeno en Q_T y en Ω en el momento final T . Estos estados satisfacen

$$u_Q, \sigma_Q \in L^2(Q_T) \quad \text{y} \quad u_\Omega, \sigma_\Omega \in L^2(\Omega).$$

Se introduce el funcional objetivo dado por

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(u, \sigma, \mathbf{c}, \mathbf{s}) &= \frac{k_1}{2} \int_{Q_T} (u(x, t) - u_Q)^2 dx dt + \frac{k_2}{2} \int_{\Omega} (u(x, T) - u_\Omega)^2 dx + k_3 \int_{\Omega} u(x, T) dx \\ &+ \frac{k_4}{2} \int_{Q_T} (\sigma(x, t) - \sigma_Q)^2 dx dt + \frac{k_5}{2} \int_{\Omega} (\sigma(x, T) - \sigma_\Omega)^2 dx \\ &+ \frac{k_6}{2} \int_{Q_T} \mathbf{c}^2(x, t) dx dt + \frac{k_7}{2} \int_{Q_T} \mathbf{s}^2(x, t) dx dt, \end{aligned} \tag{3.1}$$

para todo $[u, \sigma] \in [C([0, T], L^2(\Omega))]^2$ y $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in [L^2(Q_T)]^2$, donde los coeficientes k_i , $i = 1, \dots, 7$, son constantes no negativas, tales que existe al menos un i con $k_i > 0$. En resumen, el problema consiste en encontrar un par de controles $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$ tal que

$$\mathcal{J}(u, \sigma, \mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*) = \min_{(\mathbf{c}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}_{ad}} \mathcal{J}(u, \sigma, \mathbf{c}, \mathbf{s}) \tag{3.2}$$

donde $[u, \sigma]$ es la solución débil del sistema (5).

El objetivo del primer y cuarto término del funcional \mathcal{J} dado en (3.1) es procurar que el tumor y el oxígeno se mantengan “próximos a un tumor y oxígeno prescritos dados por u_Q y σ_Q , respectivamente; asimismo, el segundo y quinto término tiene como finalidad obtener una aproximación a un tumor y a un oxígeno final deseados dados por u_Ω y

σ_Ω , respectivamente. Por otro lado, la finalidad del tercer término es obtener un volumen mínimo en el tiempo final T ; y finalmente, el objetivo de los últimos dos términos es minimizar los tratamientos aplicados.

3.2. La aplicación control-estado

Considere $[u_0, \sigma_0] \in \mathcal{S}$ con $\sigma_0 \in L^\infty(\Omega)$. En vista de lo demostrado en el capítulo anterior, se define la aplicación control-estado como

$$G : \mathcal{U}_{ad} \rightarrow \mathcal{H} \times \mathcal{H}$$

$$[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \mapsto [u, \sigma],$$

donde $[u, \sigma]$ es la única solución débil de (5) correspondiente a los controles $[\mathbf{c}, \mathbf{s}]$, y con condición inicial $[u_0, \sigma_0]$. De los Lemas 2.1.1 y 2.1.2 se sigue que $0 \leq u \leq 1$ y $\sigma \geq 0$ c.t.p. en Q_T con $\|\sigma\|_{L^\infty(Q_T)} \leq C$; además, si se consideran dos soluciones débiles $[u_1, \sigma_1]$, $[u_2, \sigma_2]$ correspondientes a los controles $[\mathbf{c}_1, \mathbf{s}_1]$ y $[\mathbf{c}_2, \mathbf{s}_2] \in \mathcal{U}_{ad}$, y con los mismos datos iniciales, es decir, $[u_i, \sigma_i] = G[\mathbf{c}_i, \mathbf{s}_i]$, por el Teorema 2.1.1 se tiene la siguiente estimación:

$$\|u_1 - u_2\|_{\mathcal{H}}^2 + \|\sigma_1 - \sigma_2\|_{\mathcal{H}}^2 \leq C(\|\mathbf{c}_1 - \mathbf{c}_2\|_{L^2(Q_T)}^2 + \|\mathbf{s}_1 - \mathbf{s}_2\|_{L^2(Q_T)}^2), \quad (3.3)$$

por lo tanto, G es Lipschitz continua.

A continuación, se mostrará que G es Fréchet diferenciable en cada punto $[\mathbf{c}, \mathbf{s}]$ de \mathcal{U}_{ad} . Sea $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$ fijo y denote por $[u^*, \sigma^*] = G[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*]$ su estado correspondiente. Para $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in \mathcal{U}_{ad}$, se introduce el sistema linealizado en $[u^*, \sigma^*]$, definido como

$$\begin{cases} Y_t - d_u \Delta Y + AY - BZ = -\mathbf{c}h'(u^*) & \text{en } Q_T, \\ Z_t - d_\sigma \Delta Z + CZ + DY = -\mathbf{s}u^* & \text{en } Q_T, \\ \partial_n Y = \partial_n Z = 0 & \text{sobre } \Sigma_T, \\ Y(0) = Z(0) = 0 & \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (3.4)$$

donde los coeficientes A, B, C y D están dados por

$$\begin{aligned} A &= F''(u^*) - m(\sigma)h''(u^*) + \mathbf{c}^*h''(u^*), \\ B &= m'(\sigma^*)h'(u^*), \\ C &= \gamma_h + \gamma_c u^* g'(\sigma^*), \\ D &= \mathbf{s}^* - S_{ch} + \gamma_c g(\sigma^*), \end{aligned}$$

y $S_{ch} = S_c - S_h$. Observe que los coeficientes A, B, C y D pertenecen a $L^\infty(Q_T)$, gracias a las hipótesis sobre las no linealidades y que $0 \leq u^* \leq 1$ y $\sigma^* \geq 0$ c.t.p. en Q_T .

Teniendo en cuenta que $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in L^\infty(Q_T)$, $|u^*| \leq 1$ y $h'(u^*)$ es acotada, entonces $-\mathbf{c}h'(u^*)$ y $-\mathbf{s}u^*$ pertenecen a $L^\infty(Q_T)$. Así, gracias a la teoría de ecuaciones lineales parabólicas (ver Teorema 1.2.8), existe una solución fuerte $[Y, Z]$ del sistema (3.4) tal que Y y Z pertenecen a $C([0, T], H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H_{\mathbf{n}}^2(\Omega))$, y además se tiene

$$\|Y\|_{C([0,T],H^1(\Omega)) \cap L^2(0,T;H_{\mathbf{n}}^2(\Omega))} + \|Z\|_{C([0,T],H^1(\Omega)) \cap L^2(0,T;H_{\mathbf{n}}^2(\Omega))} \leq C(\|\mathbf{c}\|_{L^2(Q_T)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(Q_T)}^2).$$

A partir de ahora, se considera cualquier $[\bar{\mathbf{c}}, \bar{\mathbf{s}}] \in \mathcal{U}_{ad}$ y nótese que

$$[\mathbf{c}^\mu, \mathbf{s}^\mu] = [\mathbf{c}^* + \mu(\bar{\mathbf{c}} - \mathbf{c}^*), \mathbf{s}^* + \mu(\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*)] \in \mathcal{U}_{ad},$$

para todo $\mu \in (0, 1)$. Adicionalmente, se considera su estado correspondiente $[u^\mu, \sigma^\mu] = G[\mathbf{c}^\mu, \mathbf{s}^\mu]$ satisfaciendo los resultados probados en el capítulo anterior. Note que, por construcción, si $\mu \rightarrow 0$, entonces $\mathbf{c}^\mu \rightarrow \mathbf{c}^*$ y $\mathbf{s}^\mu \rightarrow \mathbf{s}^*$ en $L^2(Q_T)$; dado que G es Lipschitz continua, por la estimativa (3.3) se tiene que

$$u^\mu \rightarrow u^* \quad y \quad \sigma^\mu \rightarrow \sigma^* \quad en \quad \mathcal{H}. \quad (3.5)$$

Lema 3.2.1. *Se tiene que*

$$\left(\frac{u^\mu - u^*}{\mu}, \frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) \rightarrow (Y, Z) \quad en \quad \mathcal{H} \times \mathcal{H},$$

cuando $\mu \rightarrow 0^+$, donde (Y, Z) es la solución al sistema linealizado (3.4) con $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] = [\bar{\mathbf{c}} - \mathbf{c}^*, \bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*]$.

Demostración. Sea

$$Y^\mu = \frac{u^\mu - u^*}{\mu} - Y, \quad Z^\mu = \frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} - Z.$$

Se mostrará que $Y^\mu \rightarrow 0$ y $Z^\mu \rightarrow 0$ en \mathcal{H} cuando $\mu \rightarrow 0^+$.

Obsérvese que u^* y σ^* junto con los estados \mathbf{c}^* y \mathbf{s}^* , satisfacen el sistema

$$\begin{cases} \partial_t u^* - d_u \Delta u^* = -F'(u^*) + [m(\sigma^*) - \mathbf{c}^*]h'(u^*) & \text{en } Q_T, \\ \partial_t \sigma^* - d_\sigma \Delta \sigma^* + \gamma_h \sigma^* + \gamma_c g(\sigma^*)u^* = S_h(1 - u^*) + (S_c - \mathbf{s}^*)u^* & \text{en } Q_T, \\ \partial_{\mathbf{n}} u^* = \partial_{\mathbf{n}} \sigma^* = 0 & \text{sobre } \Sigma_T, \\ u^*(0) = u_0^*, \quad \sigma^*(0) = \sigma_0^* & \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (3.6)$$

y por otro lado, u^μ y σ^μ junto con los estados \mathbf{c}^μ y \mathbf{s}^μ , satisfacen el sistema

$$\begin{cases} \partial_t u^\mu - d_u \Delta u^\mu = -F'(u^\mu) + [m(\sigma^\mu) - \mathbf{c}^\mu]h'(u^\mu) & \text{en } Q_T, \\ \partial_t \sigma^\mu - d_\sigma \Delta \sigma^\mu + \gamma_h \sigma^\mu + \gamma_c g(\sigma^\mu)u^\mu = S_h(1 - u^\mu) + (S_c - \mathbf{s}^\mu)u^\mu & \text{en } Q_T, \\ \partial_{\mathbf{n}} u^\mu = \partial_{\mathbf{n}} \sigma^\mu = 0 & \text{sobre } \Sigma_T, \\ u^\mu(0) = u_0^\mu, \quad \sigma^\mu(0) = \sigma_0^\mu & \text{en } \Omega. \end{cases} \quad (3.7)$$

Aplicando una extensión del Teorema de Lagrange (ver Apéndice A de ²⁸), se tiene que

$$\begin{cases} F'(u^\mu) - F'(u^*) = (u^\mu - u^*)F''(x^\mu), \\ h'(u^\mu) - h'(u^*) = (u^\mu - u^*)h''(x_\mu), \\ m(\sigma^\mu) - m(\sigma^*) = (\sigma^\mu - \sigma^*)m'(s^\mu), \\ g(\sigma^\mu) - g(\sigma^*) = (\sigma^\mu - \sigma^*)g'(s_\mu), \end{cases} \quad (3.8)$$

donde x^μ y x_μ alcanzan valores intermedios entre u^μ y u^* ; y s^μ y s_μ están entre σ^μ y σ^* .

²⁸ Colli P., H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca. «Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth». En: *Mathematical Models & Methods in Applied Sciences: M3AS* 31.2 (2021), págs. 1419-1468. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202521500299>.

Restando la primera ecuación de (3.7) a la primera ecuación de (3.6) y dividiendo por μ , se obtiene que,

$$\partial_t \left(\frac{u^\mu - u^*}{\mu} \right) - d_u \Delta \left(\frac{u^\mu - u^*}{\mu} \right) = \frac{1}{\mu} (-F'(u^\mu) + F'(u^*) + [m(\sigma^\mu) - \mathbf{c}^\mu] h'(u^\mu) - [m(\sigma^*) - \mathbf{c}^*] h'(u^*)) \quad (3.9)$$

El término de la derecha de (3.9) se escribe como

$$\begin{aligned} \frac{1}{\mu} (-F'(u^\mu) + F'(u^*) + [m(\sigma^\mu) - \mathbf{c}^\mu] h'(u^\mu) - [m(\sigma^*) - \mathbf{c}^*] h'(u^*)) &= \frac{1}{\mu} (-F'(u^\mu) - F'(u^*)) \\ &+ h'(u^\mu)(m(\sigma^\mu) - m(\sigma^*)) + m(\sigma^*)(h'(u^\mu) - h'(u^*)) - \mathbf{c}^*(h'(u^\mu) - h'(u^*)) + h'(u^\mu)(\mathbf{c}^* - \mathbf{c}^\mu), \end{aligned}$$

y así, haciendo uso de (3.8), se tiene que

$$\begin{aligned} -\frac{1}{\mu} (F'(u^\mu) - F'(u^*)) &= -\frac{1}{\mu} (u^\mu - u^*) F''(x^\mu) = -(Y^\mu + Y) F''(x^\mu), \\ \frac{1}{\mu} h'(u^\mu)(m(\sigma^\mu) - m(\sigma^*)) &= \frac{1}{\mu} (\sigma^\mu - \sigma^*) m'(s^\mu) h'(u^\mu) = (Z^\mu + Z) m'(s^\mu) h'(u^\mu), \\ \frac{1}{\mu} m(\sigma^*)(h'(u^\mu) - h'(u^*)) &= \frac{1}{\mu} (u^\mu - u^*) h''(x_\mu) m(\sigma^*) = (Y^\mu + Y) h''(x_\mu) m(\sigma^*), \\ -\frac{1}{\mu} \mathbf{c}^*(h'(u^\mu) - h'(u^*)) &= -\frac{1}{\mu} (u^\mu - u^*) h''(x_\mu) \mathbf{c}^* = -(Y^\mu + Y) h''(x_\mu) \mathbf{c}^*; \end{aligned}$$

además, ya que $\mathbf{c} = \bar{\mathbf{c}} - \mathbf{c}^*$ y $\mathbf{c}^\mu = \mathbf{c}^* + \mu(\bar{\mathbf{c}} - \mathbf{c}^*)$, entonces $\frac{\mathbf{c}^* - \mathbf{c}^\mu}{\mu} = -\mathbf{c}$, y así,

$$\frac{1}{\mu} h'(u^\mu)(\mathbf{c}^* - \mathbf{c}^\mu) = -h'(u^\mu) \mathbf{c}.$$

Por lo tanto, la ecuación (3.9) se escribe como

$$\begin{aligned} \partial_t \left(\frac{u^\mu - u^*}{\mu} \right) - d_u \Delta \left(\frac{u^\mu - u^*}{\mu} \right) &= (Y^\mu + Y) (-F''(x^\mu) + h''(x_\mu) m(\sigma^*) - h''(x_\mu) \mathbf{c}^*) \\ &+ (Z^\mu + Z) m'(s^\mu) h'(u^\mu) - h'(u^\mu) \mathbf{c}. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Restando la primera ecuación del sistema linealizado (3.4) de (3.10), se obtiene que

$$Y_t^\mu - d_u \Delta Y^\mu - AY + BZ = (Y^\mu + Y)(-F''(x^\mu) + h''(x_\mu)m(\sigma^*) - h''(x_\mu)\mathbf{c}^*) \\ + (Z^\mu + Z)m'(s^\mu)h'(u^\mu) - h'(u^\mu)\mathbf{c} + \mathbf{c}h'(u^*),$$

es decir,

$$Y_t^\mu - d_u \Delta Y^\mu + A_1 Y^\mu + A_2 Y + A_3 Z^\mu + A_4 Z = -\mathbf{c}[h'(u^\mu) - h'(u^*)],$$

donde,

$$A_1 = F''(x^\mu) - h''(x_\mu)m(\sigma^*) + h'(x_\mu)\mathbf{c}^* = F''(x^\mu) - [m(\sigma^*) - \mathbf{c}^*]h''(x_\mu),$$

$$A_2 = -A + F''(x^\mu) - h''(x_\mu)m(\sigma^*) + h''(x_\mu)\mathbf{c}^* = [F''(x^\mu) - F''(u^*)] \\ - [m(\sigma^*) - \mathbf{c}^*][h''(x_\mu) - h''(u^*)],$$

$$A_3 = -m'(s^\mu)h'(u^\mu),$$

$$A_4 = B - m'(s^\mu)h'(u^\mu) = m'(\sigma^*)h'(u^*) - m'(s^\mu)h'(u^\mu).$$

Por otro lado, restándole la segunda ecuación de (3.7) a la segunda ecuación de (3.6) y dividiendo por μ , se obtiene que

$$\partial_t \left(\frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) - d_\sigma \Delta \left(\frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) + \frac{1}{\mu} (\gamma_h(\sigma^\mu - \sigma^*) + \gamma_c(g(\sigma^\mu)u^\mu - g(\sigma^*)u^*)) \\ = \frac{1}{\mu} (S_h(1 - u^\mu) - S_h(1 - u^*) + (S_c - \mathbf{s}^\mu)u^\mu - (S_c - \mathbf{s}^*)u^*).$$

Obsérvese que

$$\frac{1}{\mu} \gamma_h(\sigma^\mu - \sigma^*) = \gamma_h(Z^\mu + Z),$$

$$\frac{1}{\mu} (S_h(1 - u^\mu) - S_h(1 - u^*)S_c u^\mu - S_c u^*) = -\frac{1}{\mu} S_h(u^\mu - u^*) + \frac{1}{\mu} S_c(u^\mu - u^*) = (Y^\mu + Y)S_{ch}.$$

Dado que $\frac{\mathbf{s}^\mu - \mathbf{s}^*}{\mu} = \mathbf{s}$, entonces

$$\frac{1}{\mu}(-\mathbf{s}^\mu u^\mu + \mathbf{s}^* u^*) = \frac{1}{\mu}(-\mathbf{s}^*(u^\mu - u^*) - u^\mu(\mathbf{s}^\mu - \mathbf{s}^*)) = -\mathbf{s}^*(Y^\mu + Y) - u^\mu \mathbf{s}.$$

Por otro lado, nótese que

$$\begin{aligned} \frac{\gamma_c}{\mu}(g(\sigma^\mu)u^\mu - g(\sigma^*)u^*) &= \frac{\gamma_c}{\mu}(u^*(g(\sigma^\mu) - g(\sigma^*)) + g(\sigma^\mu)(u^\mu - u^*)) \\ &= \frac{\gamma_c}{\mu}(u^*(\sigma^\mu - \sigma^*)g'(s_\mu) + g(\sigma^\mu)(u^\mu - u^*)) \\ &= \gamma_c u^* g'(s_\mu)(Z^\mu + Z) + \gamma_c g(\sigma^\mu)(Y^\mu + Y). \end{aligned}$$

Por lo tanto, se tiene que

$$\begin{aligned} \partial_t \left(\frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) - d_\sigma \Delta \left(\frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) + (Z^\mu + Z)(\gamma_h + \gamma_c g'(s_\mu)u^*) + \gamma_c g(\sigma^\mu)(Y^\mu + Y) \\ = (-\mathbf{s}^* + S_{ch})(Y^\mu + Y) - u^\mu \mathbf{s}. \end{aligned}$$

Restando la segunda ecuación del sistema linealizado (3.4) de lo anterior, se obtiene que

$$\begin{aligned} \partial_t \left(\frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) - d_\sigma \Delta \left(\frac{\sigma^\mu - \sigma^*}{\mu} \right) + (Z^\mu + Z)(\gamma_h + \gamma_c g'(s_\mu)u^*) + \gamma_c g(\sigma^\mu)(Y^\mu + Y) - CZ \\ - DY = (-\mathbf{s}^* + S_{ch})(Y^\mu + Y) - u^\mu \mathbf{s} + \mathbf{s}u^*, \end{aligned}$$

es decir,

$$Z_t^\mu - d_\sigma \Delta Z^\mu + B_1 Y^\mu + B_2 Y + B_3 Z^\mu + B_4 Z = -\mathbf{s}(u^\mu - u^*),$$

donde,

$$B_1 = \gamma_c g(\sigma^\mu) + \mathbf{s}^* - S_{ch},$$

$$B_2 = \gamma_c g(\sigma^\mu) - D + \mathbf{s}^* - S_{ch} = \gamma_c g(\sigma^\mu) - \gamma_c g(\sigma^*),$$

$$B_3 = \gamma_h + \gamma_c g'(s_\mu)u^*,$$

$$B_4 = \gamma_h + \gamma_c g'(s_\mu)u^* - C,$$

así, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales para $[Y^\mu, Z^\mu]$:

$$\begin{cases} Y_t^\mu - d_u \Delta Y^\mu + A_1 Y^\mu + A_2 Y + A_3 Z^\mu + A_4 Z = -\mathbf{c}(h'(u^\mu) - h'(u^*)), \\ Z_t^\mu - d_\sigma \Delta Z^\mu + B_1 Y^\mu + B_2 Y + B_3 Z^\mu + B_4 Z = -\mathbf{s}(u^\mu - u^*). \end{cases} \quad (3.11)$$

Ahora, multiplicando (3.11)₁ con Y^μ , (3.11)₂ con Z^μ , integrando por partes en Ω y sumando, se obtiene,

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (\|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2) + d_u \|\nabla Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 = & - \int_{\Omega} A_1 |Y^\mu|^2 - \int_{\Omega} B_3 |Z^\mu|^2 \\ & - \int_{\Omega} (A_3 + B_1) Y^\mu Z^\mu - \int_{\Omega} (A_2 Y Y^\mu + A_4 Z Y^\mu + B_2 Y Z^\mu + B_4 Z Z^\mu) \\ & - \int_{\Omega} \mathbf{c}(h'(u^\mu) - h'(u^*)) Y^\mu - \int_{\Omega} \mathbf{s}(u^\mu - u^*) Z^\mu. \end{aligned}$$

Teniendo en cuenta que $A_i, B_i \in L^\infty(Q_T)$, y usando las desigualdades de Hölder y Young, se tiene que

$$- \int_{\Omega} A_1 |Y^\mu|^2 - \int_{\Omega} B_3 |Z^\mu|^2 - \int_{\Omega} (A_3 + B_1) Y^\mu Z^\mu \leq C(\|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2).$$

Adicionalmente, dado que h' es Lipschitz continua y $\mathbf{c}, \mathbf{s} \in L^\infty(Q_T)$, usando la desigualdad de Hölder y Young, se deduce que

$$- \int_{\Omega} \mathbf{c}[h'(u^\mu) - h'(u^*)] Y^\mu - \int_{\Omega} \mathbf{s}[u^\mu - u^*] Z^\mu \leq C\|u^\mu - u^*\|_{L^2(\Omega)}^2 + C(\|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2).$$

Asimismo, teniendo en cuenta que $Y, Z \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$ se obtiene

$$\begin{aligned} & - \int_{\Omega} (A_2 Y Y^\mu + A_4 Z Y^\mu + B_2 Y Z^\mu + B_4 Z Z^\mu) \\ & \leq C (\|A_2\|_{L^\infty(\Omega)} + \|A_4\|_{L^\infty(\Omega)}) \|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)} + C (\|B_2\|_{L^\infty(\Omega)} + \|B_4\|_{L^\infty(\Omega)}) \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)} \\ & \leq C (\|A_2\|_{L^2(\Omega)} + \|A_4\|_{L^2(\Omega)}) \|Y^\mu\|_{H^1(\Omega)} + C (\|B_2\|_{L^2(\Omega)} + \|B_4\|_{L^2(\Omega)}) \|Z^\mu\|_{H^1(\Omega)} \\ & \leq \frac{1}{2} (\|\nabla Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\nabla Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2) + C(\|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2) \\ & \quad + C(\|A_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|A_4\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|B_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|B_4\|_{L^2(\Omega)}^2); \end{aligned}$$

por lo tanto, se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) + d_u \|\nabla Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 &\leq C(\|Y^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2) \\ + C(\|A_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|A_4\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|B_2\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|B_4\|_{L^2(\Omega)}^2) + C\|u^\mu - u^*\|_{L^2(\Omega)}. \end{aligned}$$

Integrando en $[0, t]$ y notando que $\|Y_0^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z_0^\mu\|_{L^2(\Omega)}^2 = 0$, se tiene que

$$\begin{aligned} \|Y^\mu(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \int_0^t \left(d_u \|\nabla Y^\mu(\tau)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla Z^\mu(\tau)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) d\tau \\ \leq C \int_0^t \left(\|Y^\mu(\tau)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu(\tau)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) d\tau + R^\mu, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} R^\mu = C \left(\|A_2\|_{L^2(Q_T)}^2 + \|A_4\|_{L^2(Q_T)}^2 + \|B_2\|_{L^2(Q_T)}^2 + \|B_4\|_{L^2(Q_T)}^2 \right) \\ + C\|u^\mu - u^*\|_{L^2(Q_T)}. \end{aligned}$$

Por las convergencias (3.5) se tiene que

$$x^\mu, x_\mu \rightarrow u^*, \quad \mathbf{y} \quad s^\mu, s_\mu \rightarrow \sigma^* \quad \text{en} \quad C([0, T], L^2(\Omega)).$$

Por lo tanto, gracias a la Lipschitz continuidad de F'', h', h'' y de m', g, g' se tiene que $\lim_{\mu \rightarrow 0} R^\mu = 0$. Así, aplicando el Lema de Gronwall, se tiene que

$$\|Y^\mu(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|Z^\mu(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \int_0^t \left(d_u \|\nabla Y^\mu(\tau)\|_{L^2(\Omega)}^2 + d_\sigma \|\nabla Z^\mu(\tau)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) d\tau \leq R^\mu, \quad \forall t \in [0, T].$$

Tomando $\mu \rightarrow 0$ se concluye la demostración. ■

3.3. Existencia de solución óptima

El objetivo de esta sección es demostrar la existencia de solución del problema de control óptimo (3.2).

Antes de establecer el resultado principal, se define el funcional objetivo (reducido) como

$$J(\mathbf{c}, \mathbf{s}) = \mathcal{J}(G(\mathbf{c}, \mathbf{s}), \mathbf{c}, \mathbf{s}). \quad (3.12)$$

Por lo tanto, el problema de optimización consisten en encontrar, si es posible, un control óptimo $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$ tal que

$$J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*) = \min_{[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{c}, \mathbf{s}), \quad (3.13)$$

sujeto a las ecuaciones del modelo (5).

A continuación, se demuestra un resultado de existencia de solución al problema de control (3.13).

Teorema 3.3.1 (Existencia de solución al problema de control). *Bajo las condiciones del funcional objetivo (3.1) y para una condición inicial fija $[u_0, \sigma_0] \in \mathcal{S}$, con $\sigma_0 \in L^\infty(\Omega)$, existe una solución $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$ al problema (3.2) con el correspondiente estado óptimo $[u^*, \sigma^*]$.*

Demostración. Se sigue del Teorema 2.0.1 que el conjunto \mathcal{U}_{ad} es no vacío. Adicionalmente, dado que el funcional J es acotado inferiormente, existe una sucesión minimizante $\{[\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]\}_{n \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{U}_{ad}$, de manera que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} J([\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]) = \inf_{(\mathbf{c}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{c}, \mathbf{s}).$$

Para cada par $[\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]$, se considera su estado correspondiente $[u_n, \sigma_n]$, que por el Teorema 2.0.1 se tiene que $0 \leq u_n \leq 1$ c.t.p. en Q_T y $\sigma_n \geq 0$ c.t.p. en Q_T . Como consecuencia del Teorema 2.0.1, y dado que \mathcal{U}_{ad} es acotado, existe un $[u^*, \sigma^*] \in \mathcal{H} \times \mathcal{H}$ y un $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$, tales que para algunas subsucesiones de $\{[\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]\}_{n \in \mathbb{N}}$ y de $\{[u_n, \sigma_n]\}_{n \in \mathbb{N}}$, que por

simplicidad serán aún denotadas por $\{[\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]\}_{n \in \mathbb{N}}$, y de $\{[u_n, \sigma_n]\}_{n \in \mathbb{N}}$, se tiene

$$\begin{aligned} [\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n] &\overset{*}{\rightharpoonup} [\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \text{ débil-}^* \text{ en } L^\infty(Q_T), \\ [u_n, \sigma_n] &\rightharpoonup [u^*, \sigma^*] \text{ débilmente en } H^1(0, T; (H^1)'(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)), \\ [u_n, \sigma_n] &\overset{*}{\rightharpoonup} [u^*, \sigma^*] \text{ débil-}^* \text{ en } L^\infty(Q_T). \end{aligned}$$

Adicionalmente, por el Teorema 1.2.4, se tiene que

$$[u_n, \sigma_n] \rightarrow [u^*, \sigma^*] \text{ fuertemente en } L^2(Q_T), \quad (3.14)$$

y por el Teorema 1.2.4 también se obtiene que

$$[u_n(t), \sigma(t)] \rightarrow [u^*(t), \sigma^*(t)] \text{ fuertemente en } C([0, T]; (H^1)'(\Omega)).$$

Por lo tanto, se deduce que $u^*(0) = u_0, \sigma^*(0) = \sigma_0$. Asimismo, de manera análoga del paso al límite en el Método de Galerkin de la demostración del Teorema 2.0.1, se tiene que $[u^*, \sigma^*]$ resuelve (5) correspondiente a $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*]$, es decir, $[u^*, \sigma^*] = G[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*]$ y $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$. Entonces,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} J([\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]) = \inf_{[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{c}, \mathbf{s}) \leq J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*).$$

Como J es débilmente semicontinuo inferior en \mathcal{U}_{ad} , se obtiene que

$$J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*) \leq \liminf_{n \rightarrow \infty} J([\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]),$$

por lo tanto, se concluye que

$$\inf_{[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{c}, \mathbf{s}) \leq J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*) \leq \liminf_{n \rightarrow \infty} J([\mathbf{c}_n, \mathbf{s}_n]) = \inf_{[\mathbf{c}, \mathbf{s}] \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{c}, \mathbf{s}),$$

así, J alcanza su valor mínimo en $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*]$. ■

3.4. Condiciones de optimalidad

El objetivo de esta sección es determinar condiciones necesarias que verifican las soluciones óptimas locales para el problema de control (3.2). Para esto, se denota el conjunto $N_{K_1}(\mathbf{c}^*)$ dado por

$$N_{K_1}(\mathbf{c}^*) = \{\zeta \in L^2(Q_T) : (\zeta, \mathbf{c}^* - \bar{\mathbf{c}})_{L^2(Q_T)} \geq 0, \text{ para todo } \bar{\mathbf{c}} \in K_1\}. \quad (3.15)$$

donde $K_1 = \{\mathbf{c} \in L^2(Q_T) : 0 \leq \mathbf{c} \leq U_{max} \text{ c.t.p. en } Q_T\}$.

Similarmente, se denota por $N_{K_2}(\mathbf{s}^*)$ conjunto definido como

$$N_{K_2}(\mathbf{s}^*) = \{\zeta \in L^2(Q_T) : (\zeta, \mathbf{s}^* - \bar{\mathbf{s}})_{L^2(Q_T)} \geq 0, \text{ para todo } \bar{\mathbf{s}} \in K_2\}. \quad (3.16)$$

donde $K_2 = \{\mathbf{c} \in L^2(Q_T) : 0 \leq \mathbf{c} \leq U_{max} \text{ c.t.p. en } Q_T\}$.

Se introduce el sistema adjunto en términos de las variables adjuntas w, z :

$$\begin{cases} -\partial_t w - d_u \Delta w + Aw + Dz = k_1(u^* - u_Q) & \text{en } Q_T, \\ -\partial_t z - d_\sigma \Delta z + Cz - Bw = k_4(\sigma^* - \sigma_Q) & \text{en } Q_T, \\ \partial_{\mathbf{n}} w = \partial_{\mathbf{n}} z = 0 & \text{sobre } \Sigma_T, \\ w(T) = k_2[u^*(T) - u_\Omega] + k_3, \quad z(T) = k_5[\sigma^*(T) - \sigma_\Omega] & \text{en } \Omega, \end{cases} \quad (3.17)$$

donde $k_i, i = 1, \dots, 5$ y u_Ω, σ_Ω son los coeficientes y las funciones involucradas en el funcional objetivo (3.1).

Proposición 3.4.1. *El sistema (3.17) tiene una única solución $[w, z] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$, satisfaciendo*

$$\|w\|_{\mathcal{X}} + \|z\|_{\mathcal{X}} \leq C, \quad (3.18)$$

donde C es una constante que depende de las normas $\|F''\|_{L^\infty([0,1])}$, $\|m\|_{L^\infty(\mathbb{R})}$, $\|h''\|_{L^\infty([0,1])}$, $\|\sigma^*\|_{L^\infty(Q_T)}$, $\|u^*(T) - u_\Omega\|_{L^2(\Omega)}$, $\|u^* - u_Q\|_{L^2(Q_T)}$, $\|\sigma^*(T) - \sigma_\Omega\|_{L^2(\Omega)}$, $\|\sigma^* - \sigma_Q\|_{L^2(Q_T)}$, $\|m'\|_{L^\infty(\mathbb{R})}$, $\|h'\|_{L^\infty([0,1])}$, U_{max} , S_{max} , Ω , T , las constantes involucradas en el problema (5) y todo

$k_i, i = 1, \dots, 5$; recordando que \mathcal{X} es el espacio débil dado por

$$\mathcal{X} = W^{1,2}(0, T; (H^1)'(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap C([0, T], L^2(\Omega)).$$

Demostración. Usando la transformación $t \mapsto T - t$, se puede reescribir el sistema (3.17) como un sistema parabólico lineal con condiciones iniciales en $L^2(\Omega)$; por lo tanto, por la teoría general de ecuaciones parabólicas (ver Teorema 1.2.8), existe una única solución $[w, z] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ del problema (3.17) que además satisface el estimativo (3.18). ■

Teorema 3.4.1. Sean $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$ un control óptimo para (3.2) con su estado correspondiente $[u^*, \sigma^*]$. Entonces, se satisfacen las siguientes condiciones de primer orden de optimalidad

$$\begin{aligned} h'(u^*)w &\in (k_6I + N_{K_1})\mathbf{c}^*, \\ u^*z &\in (k_7I + N_{K_2})\mathbf{s}^*, \end{aligned} \tag{3.19}$$

donde $[w, z] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ son las soluciones al problema adjunto (3.17).

Demostración. Dado que $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] \in \mathcal{U}_{ad}$ es un control óptimo para el problema (3.2), entonces se tiene que

$$J(\mathbf{c}^\mu, \mathbf{s}^\mu) \geq J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*),$$

donde $\mathbf{c}^\mu = \mathbf{c}^* + \mu\mathbf{c}$, $\mathbf{s}^\mu = \mathbf{s}^* + \mu\mathbf{s}$ con $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] = [\bar{\mathbf{c}} - \mathbf{c}^*, \bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*]$ y $[\bar{\mathbf{c}}, \bar{\mathbf{s}}] \in \mathcal{U}_{ad}$. Por lo tanto, dividiendo entre μ se tiene

$$\frac{1}{\mu} (J(\mathbf{c}^\mu, \mathbf{s}^\mu) - J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*)) \geq 0$$

lo que es equivalente a

$$\begin{aligned}
& \frac{k_1}{2\mu} \int_{Q_T} ([u^\mu - u_Q]^2 - [u^* - u_Q]^2) dxdt \\
& + \frac{k_2}{2\mu} \int_{\Omega} ([u^\mu(T) - u_\Omega]^2 - [u^*(T) - u_\Omega]^2) dx + \frac{k_3}{\mu} \int_{\Omega} (u^\mu(T) - u^*(T)) dx \\
& + \frac{k_4}{2\mu} \int_{Q_T} ([\sigma^\mu - \sigma_Q]^2 - [\sigma^* - \sigma_Q]^2) dx + \frac{k_5}{2\mu} \int_{\Omega} ([\sigma^\mu(T) - \sigma_\Omega]^2 - [\sigma^*(T) - \sigma_\Omega]^2) dx \\
& + \frac{k_6}{2\mu} \int_{Q_T} ((\mathbf{c}^\mu)^2 - (\mathbf{c}^*)^2) dxdt + \frac{k_7}{2\mu} \int_{Q_T} ((\mathbf{s}^\mu)^2 - (\mathbf{s}^*)^2) dxdt \geq 0.
\end{aligned}$$

Aplicando diferencia de cuadrados, tomando el límite $\mu \rightarrow 0$ y teniendo en cuenta el Lema 3.2.1, se obtiene que

$$\begin{aligned}
& k_1 \int_{Q_T} (u^* - u_Q) Y dxdt + k_2 \int_{\Omega} (u^*(T) - u_\Omega) Y(T) dx + k_3 \int_{\Omega} Y(T) dx \\
& + k_4 \int_{Q_T} (\sigma^* - \sigma_Q) Z dxdt + k_5 \int_{\Omega} [\sigma^*(T) - \sigma_\Omega] Z(T) dx \quad (3.20) \\
& + k_6 \int_{Q_T} \mathbf{c}^* \mathbf{c} dxdt + k_7 \int_{Q_T} \mathbf{s}^* \mathbf{s} dxdt \geq 0.
\end{aligned}$$

Multiplicando (3.4)₁ por w , (3.4)₂ por z , (3.17)₁ por $-Y$, (3.17)₂ por $-Z$, sumando e integrando por partes y usando las condiciones frontera de los sistemas (3.4) y (3.17), además de usar las condiciones iniciales del sistema (3.4) y las condiciones finales del sistema (3.17), se tiene

$$\begin{aligned}
& k_1 \int_{Q_T} (u^* - u_Q) Y dxdt + k_2 \int_{\Omega} (u^*(T) - u_\Omega) Y(T) dx + k_3 \int_{\Omega} Y(T) dx \\
& + k_4 \int_{Q_T} (\sigma^* - \sigma_Q) Z dxdt + k_5 \int_{\Omega} (\sigma^*(T) - \sigma_\Omega) Z(T) dx \quad (3.21) \\
& = \int_{Q_T} (-\mathbf{c}h'(u^*)w - \mathbf{s}u^*z) dxdt.
\end{aligned}$$

Por lo tanto, comparando (3.20) y (3.21) se obtiene que

$$\int_{Q_T} (-\mathbf{c}h'(u^*)w - \mathbf{s}u^*z) dxdt + k_6 \int_{Q_T} \mathbf{c}^* \mathbf{c} dxdt + k_7 \int_{Q_T} \mathbf{s}^* \mathbf{s} dxdt \geq 0,$$

donde $[\mathbf{c}, \mathbf{s}] = [\bar{\mathbf{c}} - \mathbf{c}^*, \bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*]$ y $[\bar{\mathbf{c}}, \bar{\mathbf{s}}]$ es arbitrario en \mathcal{U}_{ad} . Por lo tanto,

$$\int_{Q_T} \{(h'(u^*)w - k_6 \mathbf{c}^*)(\mathbf{c}^* - \bar{\mathbf{c}}) + (-k_7 \mathbf{s}^* + u^* z)(\mathbf{s}^* - \bar{\mathbf{s}})\} dx dt \geq 0, \quad (3.22)$$

para todo $[\bar{\mathbf{c}}, \bar{\mathbf{s}}] \in \mathcal{U}_{ad}$. Entonces, tomando en particular $\bar{\mathbf{s}} = \mathbf{s}^*$ y $\bar{\mathbf{c}}$ arbitrario se obtiene que

$$\int_{Q_T} (h'(u^*)w - k_6 \mathbf{c}^*)(\mathbf{c}^* - \bar{\mathbf{c}}) \geq 0 \Leftrightarrow h'(u^*)w \in (k_6 I + N_{K_1}) \mathbf{c}^*.$$

Análogamente, tomando $\bar{\mathbf{c}} = \mathbf{c}^*$ y $\bar{\mathbf{s}}$ arbitrario se obtiene que

$$\int_{Q_T} (u^* z - k_7 \mathbf{s}^*)(\mathbf{s}^* - \bar{\mathbf{s}}) \geq 0 \Leftrightarrow u^* z \in (k_7 I + N_{K_2}) \mathbf{s}^*.$$

Así, se concluye la demostración del teorema. ■

Observación 3.4.1. Gracias a (3.21), se tiene que

$$d_{\mathbf{c}} = \nabla_{\mathbf{c}} J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*) = k_6 \mathbf{c}^* - h'(u^*)w,$$

$$d_{\mathbf{s}} = \nabla_{\mathbf{s}} J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*) = k_7 \mathbf{s}^* - u^* z,$$

donde $\nabla_{\mathbf{c}} J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*)$ y $\nabla_{\mathbf{s}} J(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*)$ son las derivadas de J con respecto a la primera y segunda variable, respectivamente, calculada en $(\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*)$. Por lo tanto, la condición de optimalidad (3.22) queda reescrita como

$$\int_{Q_T} \{d_{\mathbf{c}}(\mathbf{c}^* - \bar{\mathbf{c}}) + d_{\mathbf{s}}(\mathbf{s}^* - \bar{\mathbf{s}})\} \geq 0.$$

Observación 3.4.2. Gracias al Teorema 1.2.6, se tiene que si $v \in (I + \kappa N_K)v^*$, entonces $v^* = Proj_K v$ para todo $\kappa > 0$.

Observación 3.4.3. Considerando los controles \mathbf{c} y \mathbf{s} solamente dependientes del tiempo,

por lo tanto, el funcional (3.12) queda reescrito como

$$\begin{aligned}\mathcal{J}(u, \sigma, \mathbf{c}, \mathbf{s}) &= \frac{k_1}{2} \int_{Q_T} (u(x, t) - u_Q)^2 dx dt + \frac{k_2}{2} \int_{\Omega} (u(x, T) - u_{\Omega})^2 dx + k_3 \int_{\Omega} u(x, T) dx \\ &+ \frac{k_4}{2} \int_{Q_T} (\sigma(x, t) - \sigma_Q)^2 dx dt + \frac{k_5}{2} \int_{\Omega} (\sigma(x, T) - \sigma_{\Omega})^2 dx \\ &+ \frac{k_6 |\Omega|}{2} \int_0^T \mathbf{c}^2(t) dt + \frac{k_7 |\Omega|}{2} \int_0^T \mathbf{s}^2(t) dt,\end{aligned}$$

adicionalmente, el conjunto de controles admisibles es

$$\mathcal{U}_{ad} = \{[u, \sigma] \in L^{\infty}(0, T) \times L^{\infty}(0, T); 0 \leq \mathbf{c} \leq U_{max}, 0 \leq \mathbf{s} \leq S_{max} \text{ c.t.p. en } [0, T]\}$$

y los conjuntos K_1 y K_2 como

$$K_1 := \{\mathbf{c} \in L^2(0, T); 0 \leq \mathbf{c} \leq U_{max} \text{ c.t.p. en } [0, T]\},$$

$$K_2 := \{\mathbf{s} \in L^2(0, T); 0 \leq \mathbf{s} \leq S_{max} \text{ c.t.p. en } [0, T]\}.$$

Finalmente, reformulando la condición (3.22), se obtiene

$$\int_0^T \left\{ \left(\int_{\Omega} h'(u^*) w dx - k_6 \mathbf{c}^* \right) (\mathbf{c}^* - \bar{\mathbf{c}}) + \left(\int_{\Omega} u^* z dx - k_7 \mathbf{s} \right) (\mathbf{s}^* - \bar{\mathbf{s}}) \right\} dt \geq 0,$$

es decir,

$$\int_{\Omega} h'(u^*) w dx \in (k_6 I + N_{K_1}) \mathbf{c}^*,$$

$$\int_{\Omega} u^* z dx \in (k_7 I + N_{K_2}) \mathbf{s}^*.$$

4. Análisis numérico

En este capítulo, se construye y se analiza un esquema numérico para aproximar las soluciones débiles del modelo (5); además, se propone un algoritmo para aproximar soluciones al problema de control óptimo junto con algunas simulaciones y experimentos, para validar el esquema de aproximación propuesto.

4.1. Esquema numérico

Para aproximar el modelo (5) se presenta un esquema numérico totalmente discreto basado en el método de Elementos Finitos para la discretización espacial y Diferencias Finitas para la discretización temporal, que está bien planteado y preserva la no negatividad de las variables discretas, así como un principio del máximo para la densidad celular. Se asume una partición de $[0, T]$ con paso de tiempo $k = T/N : (t_n = nk)_{n=0}^{n=N}$.

Para la discretización del espacio, se considera una familia de triangulaciones regulares y cuasiuniformes de $\bar{\Omega}$, $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$, constituidas por triángulos K , tales que $\bar{\Omega} = \cup_{K \in \mathcal{T}_h} K$ donde $h = \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$, siendo h_K el diámetro de K . Una triangulación $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ de Ω es cuasiuniforme, si existen constantes positivas C_1, C_2 tales que para cada $K \in \{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$, se tiene que

$$C_1 h \leq \rho(K) \quad y \quad \text{diám}(K) \leq C_2 h,$$

donde $\rho(K)$ es el diámetro del mayor círculo inscrito en K y $\text{diám}(K)$ es el diámetro del menor círculo que contiene a K . Se considera el siguiente espacio de elementos finitos para $[u, \sigma]$:

$$\mathcal{X} = \{u \in C(\bar{\Omega}) : u|_K \in \mathbb{P}_1 \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\} \subset H^1(\Omega),$$

donde \mathbb{P}_1 denota el conjunto de todos los polinomios de grado menor o igual que 1. Además, sea \mathcal{J} el conjunto de vértices de \mathcal{T}_h , se denota el conjunto de todos los nodos

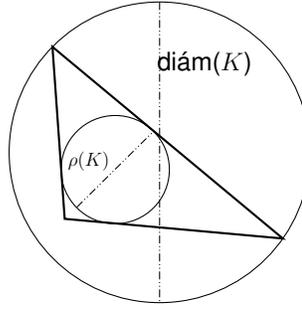


Figura 4.1: $\text{diám}(K)$ y $\rho(K)$ para un triángulo K en \mathbb{R}^2 .

de \mathcal{T}_h por $\mathcal{N}_h = \{a_j\}_{j \in \mathcal{J}}$ y las funciones base estándar para \mathcal{X} por $\{\phi_{a_j}\}_{j \in \mathcal{J}}$.

Se considera el operador de interpolación nodal $I_h : C(\bar{\Omega}) \rightarrow \mathcal{X}$, el cual se define como

$$I_h(m(x)) = \sum_{j \in \mathcal{J}} m(a_j) \phi_{a_j}(x).$$

Entre las propiedades que verifica I_h se tiene que $I_h(u^2) \leq (I_h(u))^2$; además, si $u \geq 0$, entonces $I_h(u) \geq 0$ y de manera análoga, si $u \leq 0$, entonces $I_h(u) \leq 0$. Adicionalmente, se introduce el semi-producto interno en $C(\bar{\Omega})$, conocido en la literatura como *mass-lumping* (que es un producto interno en \mathcal{X}) y su semi-norma inducida (norma en \mathcal{X}):

$$(m_1, m_2)^h := \int_{\Omega} I_h(m_1 m_2) dx = \sum_{j \in \mathcal{J}} m_1(a_j) m_2(a_j) \int_{\Omega} \phi_{a_j}(x) dx,$$

$$|m|_h = \sqrt{(m, m)^h}.$$

La condición de que \mathcal{X} es generado por elementos finitos \mathbb{P}_1 y el uso del operador mass lumping, son necesarios para obtener una formulación discreta adecuada de manera tal que se garantice la no negatividad de las soluciones discretas $[u_n^h, \sigma_n^h]$, así como un principio de máximo para u_n^h . También, se introduce el operador proyección $\mathcal{Q}^h : L^2(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}$ definido por

$$(\mathcal{Q}^h m, \bar{m})^h = (m, \bar{m}), \forall \bar{m} \in \mathcal{X}.$$

Teniendo en cuenta la formulación débil (2.0.1) del problema (5), se considera el siguiente

esquema numérico de primer orden en el tiempo, lineal y desacoplado:

- **Inicialización:** Sea $[u_h^0, \sigma_h^0] = [\mathcal{Q}^h u_0, \mathcal{Q}^h \sigma_0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$.
- **Paso de tiempo n :** Dado el vector $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$, calcular $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} 1) (\delta_t u_h^n, \bar{u})^h + d_u(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = (4(u_h^{n-1})^2(1 - u_h^n), \bar{u})^h + (6u_h^{n-1}(1 - u_h^n)[m(\sigma_h^{n-1})]_+, \bar{u})^h \\ \quad + (6u_h^n(1 - u_h^{n-1})[m(\sigma_h^{n-1})]_-, \bar{u})^h - (2u_h^n(3\mathbf{c} + 1), \bar{u})^h \\ \quad + (2(u_h^{n-1})^2(3\mathbf{c} + 1), \bar{u})^h, \\ 2) (\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) = (S_h(1 - u_h^n), \bar{\sigma}) + ((S_c - \mathbf{s})u_h^n, \bar{\sigma}) \\ \quad - \gamma_c \left(\frac{A_{ox} \sigma_h^n u_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h - \gamma_h (\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h, \end{array} \right. \quad (4.1)$$

para todo $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$. A partir de ahora, en general se usa la notación $\delta_t z_h^n = \frac{z_h^n - z_h^{n-1}}{k}$ y $[z]_- = \min\{z, 0\}$, $[z]_+ = \max\{z, 0\} \leq 0$.

Observación 4.1.1. Note que si $0 \leq u_0 \leq 1$ y $0 \leq \sigma_0$, entonces $0 \leq u_h^0 \leq 1$ y $0 \leq \sigma_h^0$. De hecho, se tiene que

$$(u_h^0, \bar{m})^h = (\mathcal{Q}^h u_0, \bar{m})^h = (u_0, \bar{m}), \forall \bar{m} \in \mathcal{X};$$

luego, tomando $\bar{m} = I_h([u_h^0]_-) \in \mathcal{X}$, se deduce que

$$\int_{\Omega} I_h(([u_h^0]_-)^2) dx = (u_0, I_h([u_h^0]_-)) \leq 0,$$

lo que implica que $I_h([u_h^0]_-) = 0$, y por lo tanto, $u_h^0 \geq 0$. Procediendo de manera análoga, se tiene que $0 \leq \sigma_h^0$. Por otra parte, considerando $v_h^0 = u_h^0 - 1$, se tiene que

$$(v_h^0, \bar{m})^h = (u_h^0 - 1, \bar{m})^h = (\mathcal{Q}u_0 - 1, \bar{m})^h = (u_0 - 1, \bar{m}), \forall \bar{m} \in \mathcal{X},$$

de donde, tomando $\bar{m} = I_h([v_h^0]_+) \in \mathcal{X}$, se obtiene que

$$\int_{\Omega} I_h((v_h^0]_+)^2) dx = (u_0 - 1, I_h([v_h^0]_+)) \leq 0$$

lo que implica que $v_h^0 \leq 0$, y por lo tanto, $u_h^0 \leq 1$.

4.1.1. Positividad, principio del máximo y buena postura

Lema 4.1.1 (Positividad para u_h^n y σ_h^n y principio del máximo para u_h^n). *Sea $\{[u_h^n, \sigma_h^n]\}_{n \in \mathbb{N}}$, la sucesión definida en el esquema (4.1). Si $0 \leq u_h^{n-1} \leq 1$ y $\sigma_h^{n-1} \geq 0$, entonces $0 \leq u_h^n \leq 1$ y $\sigma_h^n \geq 0$.*

Demostración. Tomando $\bar{u} = I_h([u_h^n]_-) \in \mathcal{X}$ en la primera ecuación del esquema, se tiene que

$$\begin{aligned} & (\delta_t u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h + d_u(\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-)) + (2u_h^n(3\mathbf{c} + 1), I_h([u_h^n]_-))^h \\ & = (4(u_h^{n-1})^2(1 - u_h^n), I_h([u_h^n]_-))^h + (6u_h^{n-1}(1 - u_h^n)[m(\sigma_h^{n-1})]_+, I_h([u_h^n]_-))^h \\ & + (6u_h^n(1 - u_h^{n-1})[m(\sigma_h^{n-1})]_-, I_h([u_h^n]_-))^h + (2(u_h^{n-1})^2(3\mathbf{c} + 1), I_h([u_h^n]_-))^h. \end{aligned}$$

De la definición del operador nodal I_h , el semi-producto interno $(\cdot, \cdot)^h$, recordando que $u_h^n = I_h([u_h^n]_+) + I_h([u_h^n]_-)$, y utilizando el hecho de que $(I_h(u))^2 \leq I_h(u^2)$ para todo $u \in C(\bar{\Omega})$ y $I_h(u) \leq 0$ si $u \leq 0$, se tiene que

$$(\delta_t u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h = \frac{1}{k} \int_{\Omega} I_h([u_h^n]_-^2) dx - \frac{1}{k} \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1}[u_h^n]_-) dx \geq \frac{1}{k} \|I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2,$$

siempre que $u_h^{n-1} \geq 0$. Adicionalmente, teniendo en cuenta que se está considerando una triangulación en la que los ángulos interiores de los triángulos o tetraedros son menores o iguales que $\pi/2$, se puede concluir que $(\nabla I_h([u_h^n]_+), \nabla I_h([u_h^n]_-)) \geq 0$; por lo

tanto, se tiene que

$$\begin{aligned} d_u(\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-)) &= d_u(\nabla I_h([u_h^n]_+), \nabla I_h([u_h^n]_-)) + d_u(\nabla I_h([u_h^n]_-), \nabla I_h([u_h^n]_-)) \\ &\geq d_u \|\nabla I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2. \end{aligned}$$

Adicionalmente, se tiene que

$$(2u_h^n(3\mathbf{c} + 1), I_h([u_h^n]_-))^h = 2(3\mathbf{c} + 1) \int_{\Omega} I_h((u_h^n)^2) \geq 0,$$

y

$$(2(u_h^{n-1})^2(3\mathbf{c} + 1), I_h([u_h^n]_-))^h = 2(3\mathbf{c} + 1) \int_{\Omega} I_h((u_h^{n-1})^2[u_h^n]_-) \leq 0.$$

Por otro lado, ya que $m(\sigma_h^n)$ es acotado, entonces también lo es $[m(\sigma_h^n)]_+$, y así se obtiene que

$$\begin{aligned} (6u_h^{n-1}(1 - u_h^n)[m(\sigma_h^{n-1})]_+, I_h([u_h^n]_-))^h &= 6 \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1}(1 - u_h^n)[m(\sigma_h^{n-1})]_+[u_h^n]_-) \\ &\leq C \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1}(1 - u_h^n)[u_h^n]_-) \\ &= C \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1}[u_h^n]_-) - C \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1}([u_h^n]_-)^2) \leq 0. \end{aligned}$$

Además, dado que $u_h^{n-1} \leq 1$, entonces $1 - u_h^{n-1} \geq 0$, y se deduce que

$$(6u_h^n(1 - u_h^{n-1})[m(\sigma_h^{n-1})]_-, I_h([u_h^n]_-))^h = 6 \int_{\Omega} I_h((1 - u_h^{n-1})([u_h^n]_-)^2[m(\sigma_h^{n-1})]_-) \leq 0,$$

y también,

$$\begin{aligned} (4(u_h^{n-1})^2(1 - u_h^n), I_h([u_h^n]_-))^h &= 4 \int_{\Omega} I_h((u_h^{n-1})^2(1 - u_h^n)[u_h^n]_-) \\ &= 4 \int_{\Omega} I_h((u_h^{n-1})^2[u_h^n]_-) - 4 \int_{\Omega} I_h((u_h^{n-1})^2([u_h^n]_-)^2) \leq 0. \end{aligned}$$

Gracias a lo anterior, se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{k} \|I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + d_u \|\nabla I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2 &\leq (\delta_t u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h + D_1(\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-)) \\ &\quad + (2u_h^n(3\mathbf{c} + 1), I_h([u_h^n]_-))^h \\ &\leq 0, \end{aligned}$$

así, $[u_h^n]_- = 0$ y por lo tanto, $u_h^n \geq 0$.

Por otro lado, nótese que

$$(2(u_h^{n-1})^2(3\mathbf{c} + 1), \bar{u})^h - (2u_h^n(3\mathbf{c} + 1), \bar{u})^h = (2(3\mathbf{c} + 1)((u_h^{n-1})^2 - u_h^n), \bar{u})^h.$$

Entonces, de manera análoga, considérese $w_h^n = u_h^n - 1 \in \mathcal{X}$ en la primera ecuación del esquema, lo que lleva a obtener

$$\begin{aligned} (\delta_t w_h^n, \bar{u})^h + d_u(\nabla w_h^n, \nabla \bar{u}) &= -(4(u_h^{n-1})^2 w_h^n, \bar{u})^h \\ &\quad - (6u_h^{n-1} w_h^n [m(\sigma_h^{n-1})]_+, \bar{u})^h + (6(w_h^n + 1)(1 - u_h^{n-1}) [m(\sigma_h^{n-1})]_-, \bar{u})^h \quad (4.2) \\ &\quad + (2(3\mathbf{c} + 1)((u_h^{n-1})^2 - 1 - w_h^n), \bar{u})^h. \end{aligned}$$

Tomando $\bar{u} = I_h([w_h^n]_+) \geq 0$ en (4.2), se obtiene

$$\begin{aligned} (\delta_t w_h^n, I_h([w_h^n]_+))^h + d_u(\nabla w_h^n, \nabla I_h([w_h^n]_+)) &= -(4(u_h^{n-1})^2 w_h^n, I_h([w_h^n]_+))^h \\ &\quad - (6u_h^{n-1} w_h^n [m(\sigma_h^{n-1})]_+, I_h([w_h^n]_+))^h + (6(w_h^n + 1)(1 - u_h^{n-1}) [m(\sigma_h^{n-1})]_-, I_h([w_h^n]_+))^h \\ &\quad + (2(3\mathbf{c} + 1)((u_h^{n-1})^2 - 1 - w_h^n), I_h([w_h^n]_+))^h. \end{aligned}$$

De manera similar a lo hecho en la prueba de la no negatividad de u_h^n , se tiene que

$$\frac{1}{k} \|I_h([w_h^n]_+)\|_{L^2}^2 + d_u \|\nabla I_h([w_h^n]_+)\|_{L^2}^2 \leq (\delta_t w_h^n, I_h([w_h^n]_+))^h + d_u(\nabla w_h^n, \nabla I_h([w_h^n]_+)). \quad (4.3)$$

Además, observe que

$$-(4(u_h^{n-1})^2 w_h^n, I_h([w_h^n]_+))^h = -4 \int_{\Omega} I_h((u_h^{n-1})^2 ([w_h^n]_+)^2) \leq 0,$$

y

$$-(6u_h^{n-1} w_h^n [m(\sigma_h^{n-1})]_+, I_h([w_h^n]_+))^h = -6 \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1} [m(\sigma_h^{n-1})]_+ ([w_h^n]_+)^2) \leq 0.$$

Igualmente, dado que $u_h^{n-1} \leq 1$, se obtiene que

$$\begin{aligned} (6(w_h^n + 1)(1 - u_h^{n-1})[m(\sigma_h^{n-1})]_-, I_h([w_h^n]_+))^h &= 6 \int_{\Omega} I_h((w_h^n + 1)(1 - u_h^{n-1})[m(\sigma_h^{n-1})]_- [w_h^n]_+) \\ &= 6 \int_{\Omega} I_h((1 - u_h^{n-1})[m(\sigma_h^{n-1})]_- (([w_h^n]_+)^2 + [w_h^n]_+)) \leq 0. \end{aligned}$$

Asimismo, ya que $0 \leq u_h^{n-1} \leq 1$, entonces $(u_h^{n-1})^2 \leq 1$, entonces

$$\begin{aligned} (2(3\mathbf{c} + 1)((u_h^{n-1})^2 - 1 - w_h^n), I_h([w_h^n]_+))^h &= 2(3\mathbf{c} + 1) \int_{\Omega} I_h(((u_h^{n-1})^2 - 1 - w_h^n)[w_h^n]_+) \\ &= 2(3\mathbf{c} + 1) \int_{\Omega} (I_h(((u_h^{n-1})^2 - 1)[w_h^n]_+) - I_h((w_h^n)^2)) \leq 0. \end{aligned}$$

De esa forma, por (4.3) se tiene que

$$\frac{1}{k} \|I_h([w_h^n]_+)\|_{L^2}^2 + d_u \|\nabla I_h([w_h^n]_+)\|_{L^2}^2 \leq 0,$$

y por lo tanto, $[w_h^n]_+ = 0$, lo que implica que $u_h^n \leq 1$.

Ahora se mostrará la no negatividad para σ_h^n . Tomando $\bar{\sigma} = I_h([\sigma_h^n]_-)$ en (4.1)₂, se obtiene

$$\begin{aligned} (\delta_t \sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h + d_{\sigma} (\nabla \sigma_h^n, \nabla I_h([\sigma_h^n]_-)) + \gamma_c \left(\frac{A_{ox} \sigma_h^n u_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^{n-1}}, I_h([\sigma_h^n]_-) \right)^h \\ + \gamma_h (\sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h = (S_h(1 - u_h^n), I_h([\sigma_h^n]_-)) + ((S_c - \mathbf{s})u_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-)), \end{aligned}$$

análogamente, se tiene que

$$\frac{1}{k} \|I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + d_\sigma \|\nabla I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \leq (\delta_t \sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h + d_\sigma (\nabla \sigma_h^n, \nabla I_h([\sigma_h^n]_-)),$$

asimismo, ya que $0 \leq u_h^n \leq 1$ y $0 \leq \mathbf{s} \leq S_c$, entonces

$$(S_h(1 - u_h^n), I_h([\sigma_h^n]_-)) + ((S_c - \mathbf{s})u_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-)) \leq 0,$$

además, ya que $A_{ox}, k_{ox}, u_h^n, \sigma_h^{n-1} \geq 0$, se tiene que

$$\left(\frac{A_{ox} \sigma_h^n u_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^{n-1}}, I_h([\sigma_h^n]_-) \right)^h = \int_{\Omega} I_h \left(\frac{A_{ox} ([\sigma_h^n]_-)^2 u_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^{n-1}} \right) \geq 0,$$

del mismo modo, se obtiene que

$$(\sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h = \int_{\Omega} I_h (([\sigma_h^n]_-)^2) \geq 0,$$

así,

$$\frac{1}{k} \|I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + d_\sigma \|\nabla I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \leq 0,$$

de esa forma $I_h([\sigma_h^n]_-) = 0$, lo cual implica que $\sigma_h^n \geq 0$. ■

Proposición 4.1.1 (Buena postura). *Bajo las hipótesis del Lema 4.1.1, existe una única solución $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ del esquema (4.1).*

Demostración. Obsérvese que el esquema (4.1) es lineal; así, para mostrar que existe solución única $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ de (4.1), es suficiente probar la unicidad. Se probará inicialmente la unicidad para u_h^n . Dado $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ tal que $0 \leq u_h^{n-1} \leq 1$ y $0 \leq \sigma_h^{n-1}$, suponga que existen $u_{h,1}^n, u_{h,2}^n \in \mathcal{X}$ dos posibles soluciones de (4.1)₁. Denótese por $u_h^n = u_{h,1}^n - u_{h,2}^n$. Si se toma la diferencia entre las dos ecuaciones resultantes de (4.1)₁

satisfechas por $w_{h,1}^n$ y $w_{h,2}^n$ respectivamente, se tiene que u_h^n satisface

$$\begin{aligned} \frac{1}{k}(u_h^n, \bar{u})^h + d_u(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) &= -(4(u_h^{n-1})^2 u_h^n, \bar{u})^h - (6u_h^{h-1} u_h^n [m(\sigma_h^{n-1})]_+, \bar{u})^h \\ &+ (6u_h^n (1 - u_h^{n-1}) [m(\sigma_h^{n-1})]_-, \bar{u})^h - (2u_h^n (3\mathbf{c} + 1), \bar{u})^h. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Tomando $\bar{u} = u_h^n$ en (4.4), se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{k} \|u_h^n\|_{L^2}^2 + d_u \|\nabla u_h^n\|_{L^2}^2 &\leq -(4(u_h^{n-1})^2, (u_h^n)^2)^h - (6u_h^{h-1} [m(\sigma_h^{n-1})]_+, (u_h^n)^2)^h + (6(1 - u_h^{n-1}) [m(\sigma_h^{n-1})]_-, (u_h^n)^2)^h \\ &- (2(3\mathbf{s} + 1), ((u_h^n)^2)^h) \\ &\leq 0. \end{aligned}$$

De esa forma, se obtiene que $u_h^n = 0$, y por lo tanto, $u_{h,1}^n = u_{h,2}^n$. Análogamente, considérese $\sigma_{h,1}^n, \sigma_{h,2}^n \in \mathcal{X}$ son dos soluciones de (4.1)₂ y tómesese $\sigma_h^n = \sigma_{h,1}^n - \sigma_{h,2}^n$, entonces σ_h^n satisface

$$\frac{1}{k}(\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) = -\gamma_c \left(\frac{A_{ox} \sigma_h^n u_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h - \gamma_h (\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h. \quad (4.5)$$

Tomando $\bar{\sigma} = \sigma_h^n$ en (4.5) y teniendo en cuenta que $u_h^n, \sigma_h^{n-1} \geq 0$, se tiene que

$$\frac{1}{k} \|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + d_\sigma \|\nabla \sigma_h^n\|_{L^2}^2 = -\gamma_c \left(\frac{A_{ox} u_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^{n-1}}, (\sigma_h^n)^2 \right)^h - \gamma_h (\sigma_h^n, \sigma_h^n)^h \leq 0,$$

asimismo, se concluye que $\sigma_{h,1}^n = \sigma_{h,2}^n$. ■

Asimismo, para el problema adjunto dado por (3.17), se presenta el siguiente esquema numérico de primer orden en el tiempo, lineal y desacoplado.

- **Inicialización:** Sea $[w_h^T, z_h^T] = [k_2(u^*(T) - u_\Omega) + k_3, k_5(\sigma^*(T) - \sigma_\Omega)] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$.
- **Paso de tiempo n :** Dado el vector $[w_h^{n+1}, z_h^{n+1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$, calcular $[w_h^n, z_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} 1) - (\tilde{\delta}_t w_h^n, \bar{w}) + d_u(\nabla w_h^n, \nabla \bar{w}) = -((F''(u^n) - m(\sigma^n)h''(u^n) + \mathbf{c}^n h''(u^n))w_h^n, \bar{w}) \\ \quad - ((\mathbf{s}^n - S_{ch} + \gamma_c g(\sigma^n))z_h^{n+1}, \bar{w}) \\ \quad + (k_1(u^n - u_Q), \bar{w}) \\ 2) - (\tilde{\delta}_t z_h^n, \bar{z}) + d_\sigma(\nabla z_h^n, \nabla \bar{z}) = -((\gamma_h + \gamma_c u^n)g'(\sigma^n)z_h^n, \bar{z}) + (m'(\sigma^n)h'(u^n)w_h^n, \bar{z}) \\ \quad + (k_4(\sigma^n - \sigma_Q), \bar{z}) \end{array} \right. \quad (4.6)$$

para todo $[\bar{w}, \bar{z}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ y donde $\tilde{\delta}_t z_h^n = \frac{z_h^{n+1} - z_h^n}{k}$.

4.2. Esquema numérico para el problema de control

Se resolverá numéricamente el problema de control óptimo (3.2), planteado en la Sección 3.1 haciendo uso del método de mayor descenso. Se consideran los controles \mathbf{c} y \mathbf{s} únicamente dependientes del tiempo en todas las simulaciones. Se determinarán los controles óptimos \mathbf{c} y \mathbf{s}_k construyendo una sucesión de aproximaciones $\{\mathbf{c}_k\}_{k \geq 1}$ y $\{\mathbf{s}_k\}_{k \geq 1}$ con \mathbf{c}_0 y \mathbf{s}_0 dados. A continuación, se describe el algoritmo para calcular $[\mathbf{c}_{k+1}, \mathbf{s}_{k+1}]$ a partir de $[\mathbf{c}_k, \mathbf{s}_k]$ con 7 pasos principales:

Paso 1. Se calculan las funciones $[u_k, \sigma_k]$ resolviendo el sistema (5) con $\mathbf{c} = \mathbf{c}_k$ y $\mathbf{s} = \mathbf{s}_k$.

Paso 2. Se calculan las funciones $[w_k, z_k]$ resolviendo el sistema adjunto con $[\mathbf{c}^*, \mathbf{s}^*] = [\mathbf{c}_k, \mathbf{s}_k]$ y $[u^*, \sigma^*] = [u_k, \sigma_k]$.

Paso 3. Se evalúa la gradiente del funcional objetivo, J , en $[\mathbf{c}_k, \mathbf{s}_k]$, es decir,

$$d_{\mathbf{c}_k} = \nabla_{\mathbf{c}} J(\mathbf{c}_k, \mathbf{s}_k),$$

$$d_{\mathbf{s}_k} = \nabla_{\mathbf{s}} J(\mathbf{c}_k, \mathbf{s}_k).$$

Paso 4. Se comprueba si alguno de los siguientes criterios de convergencia se satisface:

Criterio 1:

$$\|d_{\mathbf{c}_k}\|_{L^2(0,T)}^2 < tol_1 \|d_{\mathbf{c}_0}\|_{L^2(0,T)}^2,$$

$$\|d_{\mathbf{s}_k}\|_{L^2(0,T)}^2 < tol_1 \|d_{\mathbf{s}_0}\|_{L^2(0,T)}^2.$$

Criterio 2:

$$\|d_{\mathbf{c}_k} - d_{\mathbf{c}_{k-1}}\|_{L^2(0,T)}^2 < tol_2 \|d_{\mathbf{c}_{k-1}}\|_{L^2(0,T)}^2,$$

$$\|d_{\mathbf{s}_k} - d_{\mathbf{s}_{k-1}}\|_{L^2(0,T)}^2 < tol_2 \|d_{\mathbf{s}_{k-1}}\|_{L^2(0,T)}^2,$$

donde tol_1 y tol_2 son tolerancias predefinidas. Si alguno de los criterios de convergencia se satisface, el proceso iterativo finaliza. Si no se satisface ningún criterio, se continúa con el siguiente paso.

Paso 5. Se calcula un conjunto de candidatos para $[\mathbf{c}_{k+1}, \mathbf{s}_{k+1}]$ usando

$$\mathbf{c}_{k,\mu_j} = \mathbf{c}_k - \mu_j d_{\mathbf{c}_k} \quad \text{para } j = 1, \dots, N_\mu,$$

$$\mathbf{s}_{k,\mu_j} = \mathbf{s}_k - \mu_j d_{\mathbf{s}_k} \quad \text{para } j = 1, \dots, N_\mu,$$

donde $\mu_j = j/N_\mu$ con $j = 1, \dots, N_\mu$. Aquí, $N_\mu > 1$ es un parámetro entero del algoritmo que determina el tamaño del paso.

Paso 6. Se selecciona la mejor función en el conjunto $\{\mathbf{c}_{k+1,\mu_j}\}_{j=1,\dots,N_j}$, $\{\mathbf{s}_{k+1,\mu_j}\}_{j=1,\dots,N_j}$ buscando j^* tal que

$$J(\mathbf{c}_{k+1,\mu_{j^*}}, \mathbf{s}_{k+1,\mu_{j^*}}) = \min_{j=1,\dots,N_j} \{J(\mathbf{c}_{k+1,\mu_j}, \mathbf{s}_{k+1,\mu_j})\}$$

Paso 7. Se define la $(k + 1)$ -iteración como

$$\mathbf{c}_{k+1} = \mathbf{c}_{k+1,\mu_{j^*}},$$

$$\mathbf{s}_{k+1} = \mathbf{s}_{k+1,\mu_{j^*}}.$$

4.3. Simulación del problema de control óptimo

En esta sección se analizar el comportamiento del problema de control óptimo planteado en la Sección 3.1 para controles dependientes del tiempo, $\mathbf{c}(t)$ y $\mathbf{s}(t)$. Para ello, se realiza un estudio de simulación de un tumor cerebral siendo sometido a los efectos combinados de un fármaco citotóxico y una terapia antiangiogénica, representados respectivamente por \mathbf{c} y \mathbf{s} . Por lo tanto, el objetivo de estas simulaciones es calcular los fármacos óptimos luego de 100 días sin tratamiento previo, para tratar eficazmente el tumor de acuerdo con el modelo de crecimiento (5). La aplicación de los fármacos se realizará durante un ciclo único de terapia combinada con temozolomide y bevacizumab durante 21 días.

Los valores de los parámetros biológicos involucrados en el modelo (5) se encuentran en la Tabla 4.1. En un contexto ideal, con el fin de eliminar el tumor, los estados deseados son $u_Q = 0$ y $u_\Omega = 0$; consecuentemente, se tiene $\sigma_Q = 1$ como el estado deseado para el oxígeno, que corresponde al máximo oxígeno sin presencia del tumor observado en las simulaciones.

Los análisis farmacodinámicos de fármacos citotóxicos y antiangiogénicos, comúnmente empleados en el tratamiento del cáncer, suelen revelar una disminución exponencial en la concentración del medicamento tras la administración sistémica de la dosis prescrita; de esa forma, inspirados en Colli P., H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Realí, E. Rocca., «Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth», se usarán como controles iniciales funciones exponenciales decrecientes dadas por

$$\mathbf{c}_0(t) = m_{ref}\beta_c d_c e^{-\frac{t}{\tau_c}} \quad (4.7)$$

y

$$\mathbf{s}_0(t) = \beta_a d_a e^{-\frac{t}{\tau_a}}, \quad (4.8)$$

donde β_c y β_a miden el efecto del fármaco sobre el tumor por unidad de dosis del fármaco administrada, d_c y d_a son las dosis prescritas de los fármacos, finalmente τ_c y τ_a representan

Parámetro	Notación	Valor	Unidades
Dinámica del tumor			
Difusión del tumor	d_u	36400	$\mu\text{m}^2/\text{día}$
Movilidad del tumor	M	1	1/día
* Factor de escala de proliferación neta	m_{ref}	0,0755	1/día
* Referencia de escala para la tasa de proliferación	\overline{K}_p	1	1/día
Tasa de proliferación	K_p	2	1/día
Referencia de escala para la tasa de apoptosis	\overline{K}_A	0,021	1/día
* Tasa de apoptosis	K_A	0,0137	1/día
Velocidad máxima involucrada en la cinética de Michaelis Menten	A_{ox}	2,17	$\text{g}/\mu\text{m}^3/\text{día}$
* Constante de Michaelis Menten	k_{ox}	$1,6 \times 10^{-9}$	$\text{g}/\mu\text{m}^3$
Dinámica del oxígeno			
Difusión del oxígeno	d_σ	94000	$\mu\text{m}^2/\text{día}$
* Suministro de nutrientes por el tejido sano	S_h	2	1/día
* Suministro de nutrientes por el tejido tumoral	S_c	2,75	1/día
Absorción de nutrientes por el tejido sano	γ_h	2	1/día
Absorción de nutrientes por el tejido tumoral	γ_c	1	1/día

Tabla 4.1: Parámetros usados en la dinámica tumoral y del oxígeno. Los parámetros con * fueron tomados de ²⁹, y con * de ³⁰.

la vida media de los fármacos. Para los valores máximos, se consideran $U_{max} = 0,18$ 1/día y $S_{max} = 0,80$ $\text{g}/\mu\text{m}^3/\text{día}$. Los valores utilizados en los fármacos se encuentran en la Tabla 4.2.

4.3.1. Configuración computacional Se implementan los esquemas numéricos propuestos en la Sección 4.1 para resolver el problema directo y el problema adjunto; además, se hará uso del método del gradiente descendente para resolver el problema de control óptimo implementando el algoritmo propuesto en la Sección 4.2. Para las simulaciones, se hará uso del software computacional FreeFem++ ³².

El dominio computacional en todas las simulaciones es la silueta de un cerebro representando un corte axial con area de $9,5033177 \times 10^9 \mu\text{m}^2$. El paso de tiempo es de $\Delta t_n = 0,1$ días

³² Universidad Pierre y Marie Curie y Laboratorio Jacques-Louis Lions. *FreeFem++*. URL: <https://freefem.org/>.

Parámetro	Notación	Valor	Unidades
Fármaco citotóxico			
Vida media del fármaco citotóxico	τ_c	10	día
Efecto del fármaco citotóxico	β_c	0,0559	1/mg/m ²
Dosis del fármaco citotóxico	d_c	75	mg/m ²
Terapia antiangiogénica			
* Vida media del fármaco antiangiogénico	τ_a	30	día
Efecto del fármaco antiangiogénico	β_a	0,04	g/ μ m ³ /día/(mg/kg)
* Dosis del fármaco antiangiogénico	d_a	15	mg/kg

Tabla 4.2: Parámetros usados en las condiciones iniciales de los fármacos citotóxicos y antiangiogénicos. Los parámetros con * fueron tomados de ³¹.

para el problema directo y $\Delta t_n = -0,1$ para el problema adjunto. Para la convergencia del método de descenso gradiente, se escogió una tolerancia de $tol_1 = tol_2 = 10^{-6}$.

Se aproxima el campo de la fase tumoral inicial como un tumor elipsoidal colocado en el glóbulo frontal del corte axial con semiejes $3000 \mu\text{m}$ y $4000 \mu\text{m}$. Esta condición inicial es implementada por la proyección en L^2 de la función tangente hiperbólica

$$u_0(x) = u_0(x_1, x_2) = 0,5 - 0,5 \tanh \left(10 \left(\sqrt{\frac{(x_1 - 40000)^2}{3000^2} + \frac{(x_2 - 105000)^2}{4000^2}} - 1 \right) \right).$$

Para el oxígeno inicial, se aproxima de la siguiente forma:

$$\sigma_0 = c_\sigma^0 + c_\sigma^1 u_0, \quad (4.9)$$

donde c_σ^0 representa el oxígeno inicial en tejido sano y c_σ^1 el oxígeno consumido por el tejido cancerígeno inicial. Para las simulaciones, estos parámetros toman valores de $c_\sigma^0 = 1 \text{ g}/\mu\text{m}^3$ y $c_\sigma^1 = -0,8 \text{ g}/\mu\text{m}^3$.

4.3.2. Resultados de las simulaciones Inicialmente se estudia la evolución del tumor sin aplicar controles por 365 días. En la Figura 4.2 y en la Figura 4.3 se evidencia el crecimiento tumoral con un aumento de su volumen, dado en μm^2 .

Asimismo, en las Figuras 4.8a-4.3i se observa la invasión tumoral de nuevos lugares del

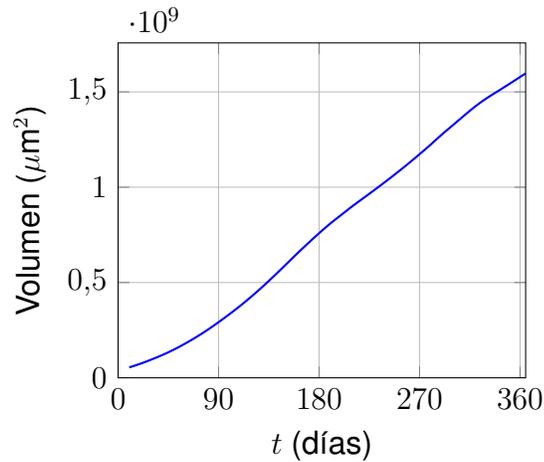


Figura 4.2: Cambio del volumen de u respecto del tiempo.

dominio, y en las Figuras 4.4a-4.4i se evidencia el consumo de oxígeno por parte de las células tumorales, así como un oxígeno limitado entre $0,29 \text{ g}/\mu\text{m}^3$ y $1 \text{ g}/\mu\text{m}^3$ en todo el dominio.

Un primer experimento del problema de control óptimo (3.2) propuesto en la Sección 3.1 consiste en hallar los controles óptimos aplicados por 21 días luego de 100 días de evolución tumoral sin control. Como resultado, se obtuvo el control \mathbf{c} representado por la Figura 4.5a, y el control \mathbf{s} representado por la Figura 4.5b. Observe que la terapia antiangiogénica $\mathbf{s} \approx 0$ es coherente con la hipótesis planteada en Colli P., H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca., «Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth» que sugiere que uno de los controles no ayuda mucho en el tratamiento del tumor. Para este primer experimento se consideraron valores a los pesos $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_6 = k_7 = 10^{10}$, esto con el fin de nivelar un poco los resultados de cada funcional.

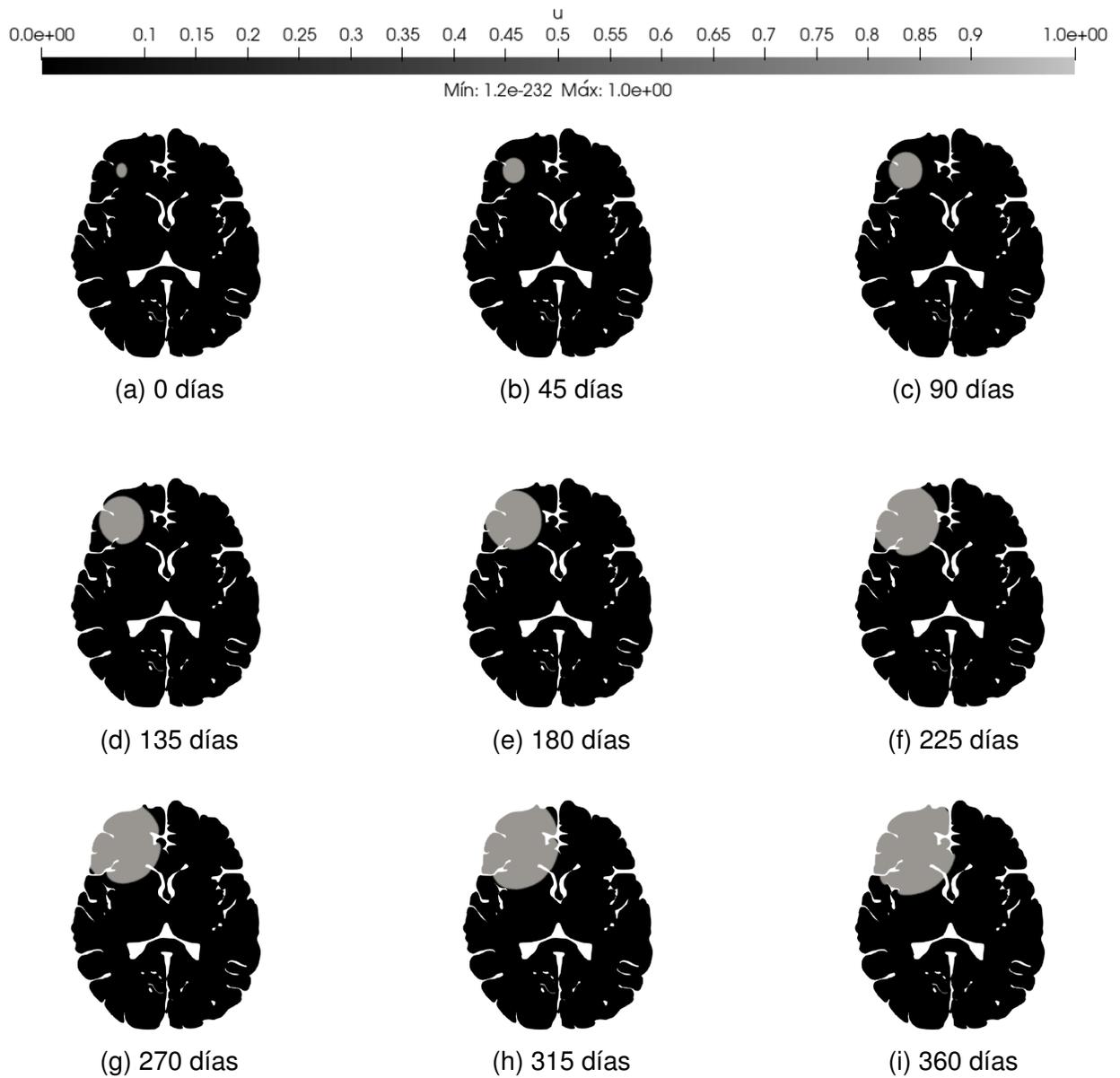
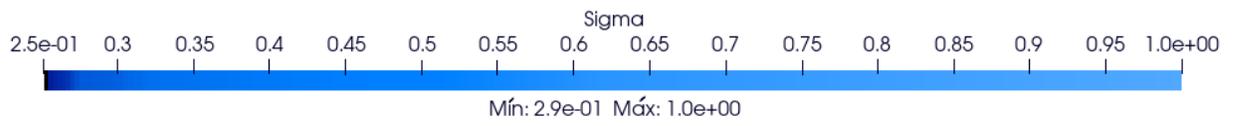


Figura 4.3: Evolución del tumor u sin aplicar controles. El diseño de la geometría del dominio es de elaboración del autor.



(a) 0 días



(b) 45 días



(c) 90 días



(d) 135 días



(e) 180 días



(f) 225 días



(g) 270 días



(h) 315 días



(i) 360 días

Figura 4.4: Evolución del oxígeno σ sin aplicar controles. El diseño de la geometría del dominio es de elaboración del autor.

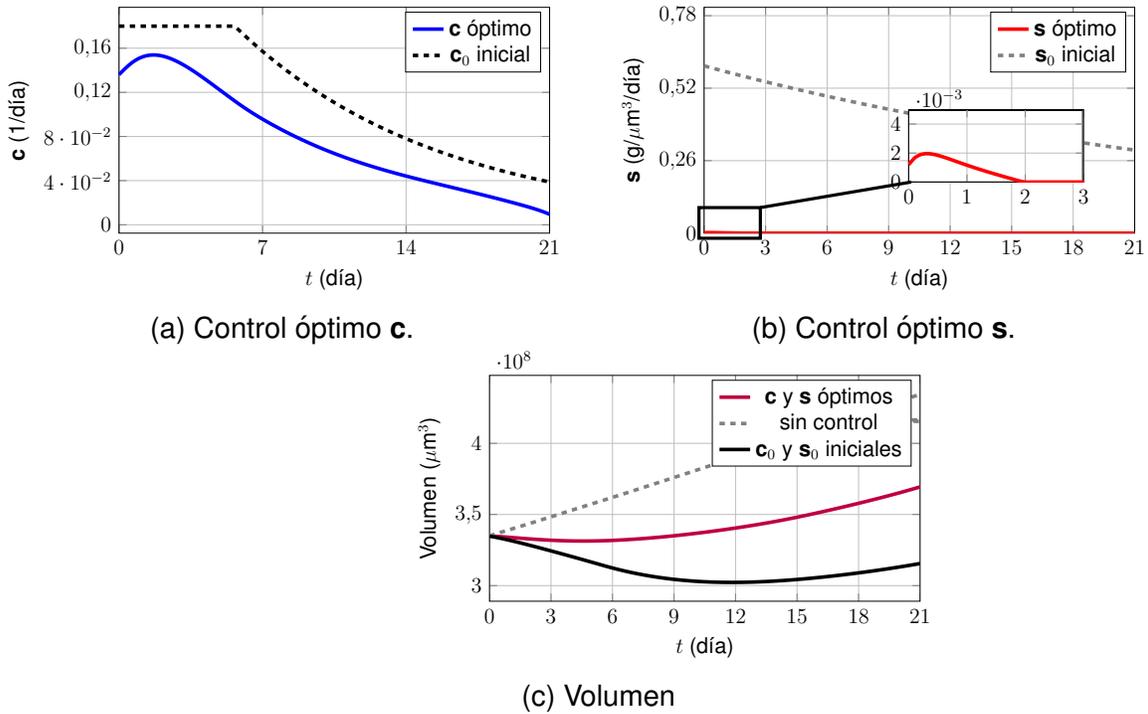


Figura 4.5: Comparación de los controles óptimos obtenidos vs los controles iniciales. Para esta simulación se consideraron $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_6 = k_7 = 10^{10}$.

Además, en la Tabla 4.3 se observan los resultados numéricos obtenidos relacionados con el funcional.

Iteraciones	J	μ_i	$\ d_{\mathbf{c}}\ _{L^2(0,T)}$	$\ d_{\mathbf{s}}\ _{L^2(0,T)}$
1	$3,94719 \times 10^{10}$	1	0,0367591	4,06582
2	$3,94719 \times 10^{10}$	9×10^{-12}	0,0493071	$3,2035 \times 10^{-6}$
3	$3,94719 \times 10^{10}$	9×10^{-14}	0,0491239	$3,2035 \times 10^{-6}$

Tabla 4.3: Valores del funcional y las normas de las gradientes para cada iteración del primer experimento.

Para un segundo experimento no se considera el fármaco citotóxico, es decir el control \mathbf{c} , esto con el fin de observar el comportamiento del control \mathbf{s} actuando solo. Para este experimento, se consideró $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_7 = 10^{10}$. En la Figura 4.6a se encuentra el control óptimo \mathbf{s} hallado, donde también se puede evidenciar que $\mathbf{s} \approx 0$, esto

complementado por el volumen del tumor siendo afectado por el control óptimo, el cuál es muy cercano al volumen del tumor sin ser afectado por algún control (ver Figura 4.6b).

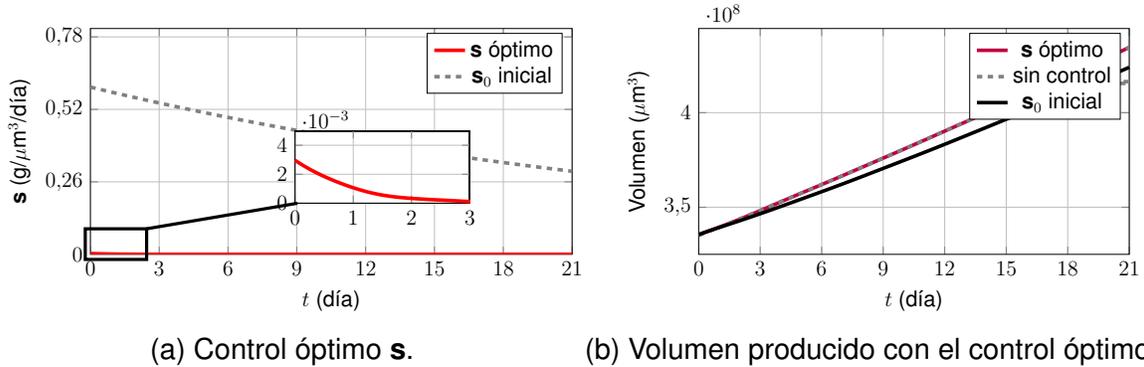


Figura 4.6: Comparación del control óptimo obtenido vs los controles iniciales. Para esta simulación se consideraron $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_7 = 10^{10}$.

Asimismo, en la Tabla 4.4 se evidencia el comportamiento del algoritmo para este experimento.

Iteraciones	J	μ_i	$\ d_{\mathbf{s}}\ _{L^2(0,T)}$
1	$4,32846 \times 10^{10}$	1	4,06839
2	$4,32846 \times 10^{10}$	0,01	$1,658 \times 10^{-9}$

Tabla 4.4: Valores del funcional y las normas de las gradientes para cada iteración del segundo experimento.

Para un tercer experimento, no se considera la terapia antiangiogénica, es decir, el control \mathbf{s} . El valor de los k_i , $i = 1, \dots, 5$, es igual a los usados en los experimentos anteriores. En la Figura 4.7a se encuentra el control óptimo \mathbf{c} hallado y en la Figura 4.7b se observa el volumen producido por el control óptimo.

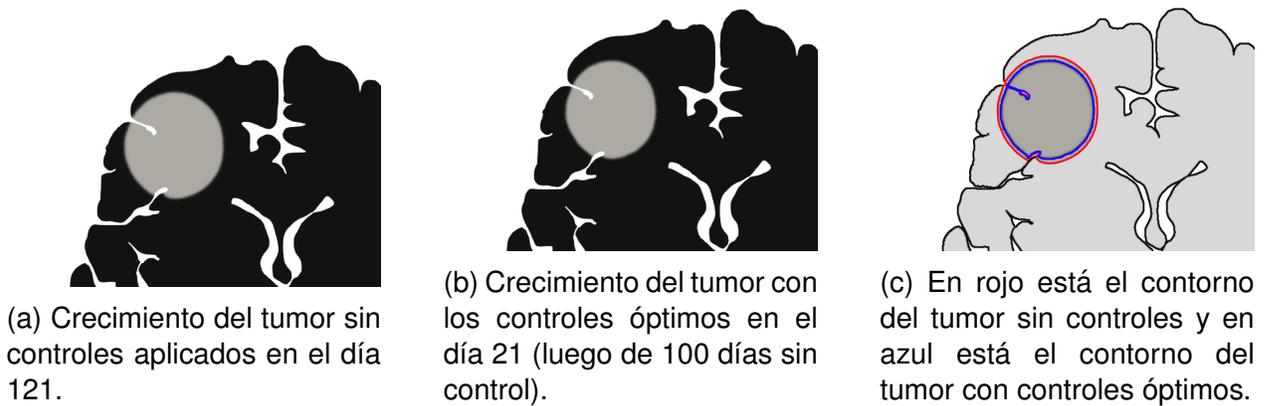


Figura 4.8: Comparación del crecimiento del tumor sin y con los controles óptimos.

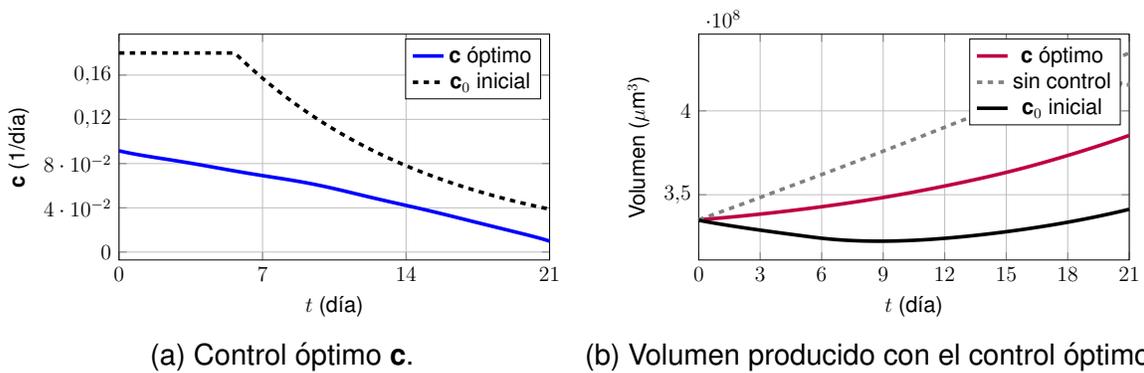


Figura 4.7: Comparación de los controles óptimos obtenidos vs los controles iniciales. Para esta simulación se consideraron $k_1 = k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = 1$ y $k_6 = 10^{10}$.

Asimismo, el comportamiento del funcional se observa en la Tabla 4.5.

Iteraciones	J	μ_i	$\ d_{\mathbf{c}}\ _{L^2(0,T)}$
1	$4,12451 \times 10^{10}$	1	0,163355
2	$4,03647 \times 10^{10}$	1	0,00892464
3	$4,03647 \times 10^{10}$	9×10^{-9}	0,00158035
4	$4,03647 \times 10^{10}$	9×10^{-15}	0,00160133

Tabla 4.5: Valores del funcional y las normas de las gradientes para cada iteración del tercer experimento.

Finalmente, para un cuarto experimento, se desea analizar el comportamiento del volumen

considerando sólo el primer y los dos últimos términos del funcional (3.1), para esto, se considerarán $k_6 = k_7 = 10^{10}$ y diferentes valores de k_1 . En la Figura 4.9 se observa que a mayor k_1 , menor es el volumen producido por los controles óptimos.

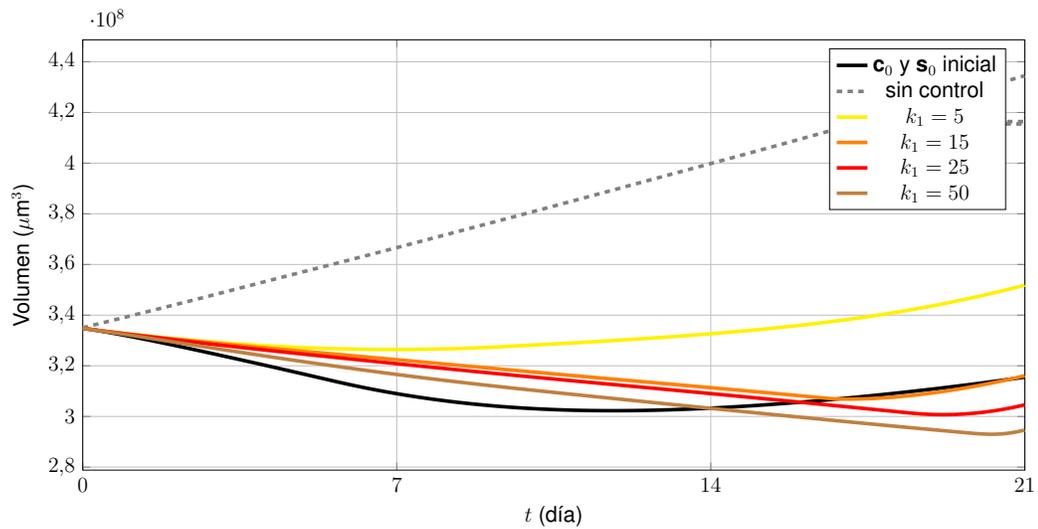


Figura 4.9: Volumen producido por distintos parámetros.

Conclusiones

1. Se probó la existencia y unicidad de soluciones débiles para un problema de EDP que describe el comportamiento de un tumor cerebral bajo los efectos de un fármaco citotóxico y una terapia antiangiogénica.
2. Se realizó un estudio teórico para un problema de control óptimo, con el fin de hallar la mejor dosis de los medicamentos que actúen mejor en el tumor.
3. Se planteó un esquema numérico para aproximar el sistema diferencial (5) verificando la buena postura y las propiedades del sistema continuo.
4. Se trabajaron distintos experimentos (para un dominio 2D) con respecto al problema de control óptimo abordado haciendo uso del software FreeFem++, donde se diseñó un esquema de aproximación para las ecuaciones de estado y su correspondiente sistema adjunto, utilizando aproximaciones por diferencias finitas en el tiempo y elementos finitos en el espacio.

Trabajos futuros

Algunos trabajos futuros que podrían plantearse para dar continuidad a este trabajo son los siguientes:

1. Estudiar un problema de *Sparse optimal control* asociado al sistema diferencial (5) modificando el funcional objetivo considerado en el problema de control (3.2).
2. Plantear y analizar un problema de control óptimo con un funcional que permita controlar los efectos secundarios producidos por los medicamentos, sujeto al sistema diferencial (5).
3. Simular el problema de control óptimo (3.2) en el caso tridimensional.

Bibliografía

- A. Fernández-Romero, F. Guillén-González, A. Suárez. «Theoretical analysis for a PDE-ODE system related to a glioblastoma tumor with vasculature.» En: *Z. Angew. Math. Phys* 72 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00033-021-01530-w> (vid. pág. 10).
- «Theoretical and numerical analysis for a hybrid tumor model with diffusion depending on vasculature.» En: *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 503 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2021.125325> (vid. pág. 10).
- Adobe Inc. *Adobe Firefly*. URL: <https://firefly.adobe.com/> (vid. pág. 12).
- *Adobe Photoshop*. URL: <https://www.adobe.com/co/products/photoshop.html> (vid. pág. 12).
- Colli, P., Gomez, H., Lorenzo, G., Marinoschi, G., Reali, A., Rocca, E. «Mathematical analysis and simulation study of a phase-field model of prostate cancer growth with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects». En: *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* 30.7 (2020), págs. 1253-1295. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202520500220> (vid. págs. 13, 14, 18).
- Colli P., H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca. «Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth». En: *Mathematical Models & Methods in Applied Sciences: M3AS* 31.2 (2021), págs. 1419-1468. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218202521500299> (vid. págs. 54, 79-81).
- Colli, P., Signori, A., Sprekels, J. «Optimal Control of a Phase Field System Modelling Tumor Growth with Chemotaxis and Singular Potentials». En: *Applied Mathematics and Optimization* 83.3 (2021), págs. 2017-2049. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00245-019-09618-6> (vid. pág. 10).
- Conti, M., Gatti, S., Miranville, A. «Mathematical analysis of a phase-field model of brain cancers with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects». En: *AIMS Mathematics*

- 7.1 (2022), págs. 1536-1561. DOI: <http://dx.doi.org/10.3934/math.2022090> (vid. págs. 13, 16, 19).
- Feireisl E. Novtný, A. *Singular Limits in Thermodynamics of Viscous Fluids*. Advances in Mathematical Fluid Mechanics (AMFM). Birkhäuser Cham, 2009 (vid. pág. 32).
- G. Cruywagen, D. Woodward, P. Tracqui, G. Bartoo, J. Murray, E. Alvord. «The Modeling of Diffusive Tumors». En: *Journal of Biological Systems* 3 (1995), 937–945. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0218339095000836> (vid. pág. 10).
- Gomez, H. «Quantitative analysis of the proliferative-to-invasive transition of hypoxic glioma cells». En: *Integrative Biology* 9.3 (2017), págs. 257-262. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ib00208k> (vid. pág. 18).
- L. Li, A. Miranville, R. Guillevin. «A coupled Cahn-Hilliard model for the proliferative-toinvasive transition of hypoxic glioma cells.» En: *Quarterly of Applied Mathematics* 79 (2020). DOI: <https://doi.org/10.3934/cpaa.2021032> (vid. pág. 10).
- Ladyžnskaĵa O. Solonnikov V., Ural'ceva N. *The Principles of Quantum Mechanics*. American Mathematical Society. 1968 (vid. pág. 49).
- López-Agredo J. L., Rueda-Gómez, D. A., Villamizar-Roa, É. J. «Numerical analysis of a mathematical model describing the evolution of hypoxic glioma cells.» En: *Computers & Mathematics With Applications* 131 (2023), págs. 138-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2022.12.010> (vid. págs. 10, 79).
- «Theoretical and numerical analysis of a parabolic system with chemoattraction modeling the growth of glioma cells.» En: *Applied Numerical Mathematics* 186 (2023), págs. 143-163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apnum.2023.01.008> (vid. pág. 10).
- M. Conte, C. Surulescu. «Mathematical modeling of glioma invasion: acid and vasculature mediated go-or-grow dichotomy and the influence of tissue anisotropy.» En: *Applied Mathematics and Computation* 407 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amc.2021.126305> (vid. pág. 10).
- M. Conti, S. Gatti, A. Miranville. «Mathematical analysis of a model for proliferative-toinvasive transition of hypoxic glioma cells.» En: *Nonlinear Analysis* 189 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.na.2019.111572> (vid. pág. 10).

- P., Philip. *Optimal Control of Partial Differential Equations*. Octubre (vid. pág. 31).
- R., Kobayashi. «A brief introduction to phase field method». En: *AIP Conf* 1270 (2010), págs. 282-291. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3476232> (vid. pág. 12).
- R., Teman. *Navier-Stokes equations : theory and numerical analysis*. North-Holland Publishing. 1977 (vid. pág. 34).
- R. Anderson, M. Chaplain, E. Newman, R. Steele, A. Thompson. «Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis». En: *Hindawi Publishing Corporation* 2 (2000), págs. 129-254. DOI: <https://doi.org/10.1080/10273660008833042> (vid. pág. 10).
- Universidad Pierre y Marie Curie y Laboratorio Jacques-Louis Lions. *FreeFem++*. URL: <https://freefem.org/> (vid. pág. 79).
- Xu J. Vilanova G., Gomez H. «A Mathematical Model Coupling Tumor Growth and Angiogenesis». En: *PLOS ONE* 11.2 (2016). DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/andp.19053221004> (vid. págs. 11-13).