

Análisis matemático de un modelo de haptotaxis para invasión tumoral

Viviana Niño Celis

Trabajo de Grado para optar al título de Magíster en Matemática Aplicada

Director

Élder Jesús Villamizar Roa

Doctor en Matemáticas

Codirector

Diego Armando Rueda Gómez

Doctor en Matemáticas

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

Bucaramanga

2021

*Ubi dubium ibi libertas:*

Donde hay duda,

hay libertad.

Proverbio latino

### **Agradecimientos**

Quiero agradecer a mis directores Élder Jesús Villamizar Roa y Diego Armando Rueda Gómez, por la dedicación, disposición y apoyo a lo largo de este proceso. Sus aportes, conocimientos, observaciones y sugerencias permitieron el desarrollo del presente trabajo. Fue un honor haber trabajado con ellos.

Con mucho amor, quiero agradecer y dedicar este trabajo a mi madre, Jazmín Celis Vargas y abuelos, Mary Vargas y José Celis, quienes han sido un soporte fundamental para todos los proyectos emprendidos hasta ahora. Gracias por creer y tener más fe en mí de la que yo me puedo tener.

Finalmente, deseo agradecer a mis amigos, Manuel, Yerly y Jesús quienes estuvieron presentes en aquellos días difíciles brindándome su apoyo, amor, conocimiento y energía.

**Tabla de Contenido**

<b>Introducción</b>	<b>8</b>
<b>1. Modelos de crecimiento e invasión tumoral</b>	<b>14</b>
1.1. Generalidades	14
1.2. Modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias	17
1.3. Modelos basados en ecuaciones diferenciales parciales	19
1.4. Modelo de estudio	26
<b>2. Análisis teórico</b>	<b>29</b>
2.1. Definición de solución débil	29
2.2. Existencia de solución débil	32
2.3. Regularidad de soluciones	32
<b>3. Análisis numérico</b>	<b>36</b>
3.1. Formulación débil equivalente	36
3.2. Esquema numérico $UVM\sigma$	38
3.2.1. Operadores de interpolación	40
3.2.2. Definición del esquema $UVM\sigma$	43
3.2.3. Positividad y buena postura	44

3.3. Esquema <b>UVMs</b>	48
3.4. Estimaciones uniformes y convergencia	53
3.4.1. Estimaciones uniformes	54
3.4.2. Estimaciones de error en normas débiles	56
<b>4. Simulaciones numéricas</b>	<b>69</b>
<b>5. Conclusiones</b>	<b>80</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>81</b>

## Resumen

**Título:** Análisis matemático de un modelo de haptotaxis para invasión tumoral \*

**Autor:** Viviana Niño Celis \*\*

**Palabras Clave:** Haptotaxis, invasión tumoral, elementos finitos, positividad, análisis de convergencia.

**Descripción:** Se estudia un modelo matemático para la invasión tumoral en un dominio acotado  $d$ -dimensional,  $d \leq 3$ . Este modelo consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales que describen la evolución de la densidad de las células cancerígenas, la densidad de las proteínas de la matriz extracelular y la concentración de enzimas degradantes. Se plantean y se analizan dos esquemas totalmente discretos para aproximar las soluciones, basados en una discretización de Euler semi-implícita en el tiempo y una discretización por elementos finitos en el espacio. Para el primer esquema numérico se introduce una nueva variable dada por el gradiente de la matriz extracelular, permitiendo tratar el término de haptotaxis presente en la ecuación de la densidad de células cancerígenas. Este esquema está bien planteado y conserva la no negatividad de la matriz extracelular y la enzima degradante; se realiza un análisis de error para este esquema de aproximación numérica. El segundo esquema numérico se plantea a través de un cambio variable en la ecuación de densidad de las células cancerígenas. Este segundo esquema numérico está bien planteado y preserva la no negatividad de todas las variables discretas. Finalmente, se realizan algunas simulaciones numéricas que son consistentes con los resultados obtenidos en el análisis teórico.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Física. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Doctor en Matemáticas. Codirector: Diego Armando Rueda Gómez, Doctor en Matemáticas.

### Abstract

**Title:** Mathematical analysis of a haptotaxis model for tumor invasion \*

**Author:** Viviana Niño Celis \*\*

**Keywords:** Haptotaxis, tumoral invasion, finite elements, convergence rates, error estimates, positivity.

**Description:** A mathematical model for the invasion of host tissue by tumour cells, in a  $d$ -dimensional bounded domain  $d \leq 3$ , is considered. This model consists of a system of differential equations describing the evolution of cancer cell density, the extracellular matrix protein density and the matrix degrading enzyme concentration. We develop two fully discrete schemes for approximating the solutions based on a semi-implicit Euler discretization in time and Finite Element (FE) discretization on space (restricted to triangularization made up of right-angled simplices) of two equivalent systems. For the first numerical scheme, we use a splitting technique to deal with the haptotaxis term, leading to introduce an equivalent system with a new variable given by the gradient of extracellular matrix. This scheme is well-posed and preserves the non-negativity of extracellular matrix and the degrading enzyme. We analyze error estimates and convergence towards regular solutions. The second numerical scheme is based on an equivalent formulation in which the cancer cell density equation is expressed in divergence form through a suitable change of variables. This second numerical scheme preserves the non-negativity of all the discrete variables. Finally, we present some numerical simulations in agreement with the theoretical analysis.

---

\* Bachelor Thesis

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Física. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Doctor en Matemáticas. Codirector: Diego Armando Rueda Gómez, Doctor en Matemáticas.

### **Introducción**

Las células son unidades básicas que constituyen el cuerpo humano, las cuales crecen, se dividen y mueren para producir células nuevas a medida que el cuerpo las necesita. Sin embargo, en el desarrollo del cáncer este proceso ordenado se descontrola. Las células empiezan a dividirse de forma desordenada formando masas denominadas tumores o neoplasias (Garza Salazar and Juárez Sánchez, 2013; Ejecutivo, 2004). Los tumores son tejidos funcionales conectados y dependientes del microambiente, el cual está constituido por la matriz extracelular, que a su vez corresponde a un conjunto de macromoléculas que forman el ecosistema donde las células se reproducen, se preservan y realizan sus procesos bioquímicos indispensables para la supervivencia de los tejidos. En el desarrollo del tumor se pueden distinguir tres fases: la fase avascular, la fase vascular y la fase metastásica (Molina Rodríguez, 2018).

En la fase avascular el tumor no está conectado a los vasos sanguíneos, así que obtiene sus nutrientes y elimina sus desechos a través de transporte difusivo. Sin embargo, las células se van proliferando exponencialmente; por ello, requieren una nueva forma de nutrirse, entrando así a la etapa vascular; en esta fase se estimula el desarrollo de los vasos sanguíneos y capilares presentes en los tejidos. Este proceso se conoce como angiogénesis y es a través del cual el tumor forma su propia red vascular de abastecimiento. En la fase metastásica, las células atraviesan la matriz extracelular, la capa de células endoteliales, accediendo a los vasos sanguíneos y linfáticos, alcanzando a otros órganos o tejidos y formando tumores secundarios (Molina Rodríguez, 2018).

El proceso de invasión tumoral implica la adherencia de las células cancerígenas a la matriz extracelular, la degradación de los componentes de la matriz y el movimiento celular. Para generar el movimiento celular se necesita un mecanismo conocido como *haptotaxis*. En biología, *Taxis* hace referencia a la motilidad celular en respuesta a un estímulo, y *Hapto* es una palabra de origen griego que significa tocar ((Davies, 2013), pág. 129), por tanto, la *haptotaxis* se define como el fenómeno biofísico de motilidad celular donde las células forman uniones a la matriz extracelular, y dentro de ellas se generan fuerzas promoviendo la migración direccional hacia gradientes de concentración (Anderson et al., 2000; Niño-Celis et al., 2021).

En las últimas décadas, se han propuesto modelos para describir las múltiples facetas del desarrollo del cáncer. Los primeros modelos que surgieron son descritos por ecuaciones diferenciales ordinarias donde se supone una población de células cancerígenas con igual potencial de crecimiento (Chaplain and Lolas, 2006; Chaplain et al., 2011). Estos modelos se caracterizan por su simplicidad analítica; no obstante, excluyen procesos difusivos, lo que los hace poco interesantes desde el punto de vista de las aplicaciones reales. Por tanto, se han incorporado modelos de ecuaciones diferenciales parciales, los cuales permiten describir fenómenos de difusión y transporte de nutrientes.

En esta tesis se consideró un modelo de ecuaciones diferenciales que fue propuesto por Anderson et al. en (Anderson et al., 2000) para describir la interacción entre la densidad de células

cancerígenas (denotada por  $u$ ), la densidad de proteínas de la matriz extracelular (denotada por  $v$ ) y la concentración de enzimas degradantes (denotada por  $m$ ). Se considera el modelo en la etapa avascular. En este modelo, los factores para la migración de las células cancerígenas se deben a la motilidad aleatoria representada por  $D_u \Delta u$  y a la haptotaxis descrita por el término no lineal  $-\nabla \cdot (\chi(v)u \nabla v)$ . La función  $\chi(\cdot)$  describe la sensibilidad de las células cancerígenas al gradiente de la matriz extracelular; se asume que  $\chi(\cdot)$  es una función continua y positiva de  $[0, \infty)$  en  $\mathbb{R}$ . El modelo matemático está dado por el siguiente sistema acoplado conformado por dos ecuaciones diferenciales parciales y una ecuación diferencial ordinaria (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010):

$$\begin{cases} \partial_t u = D_u \Delta u - \nabla \cdot (\chi(v)u \nabla v) + \mu_u u(1 - u - v), \\ \partial_t v = -\alpha m v, \\ \partial_t m = D_m \Delta m - \rho_m m + \mu_m u v \end{cases} \quad (1)$$

en  $\Omega \times (0, T)$ ,  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ ,  $d \leq 3$  y  $0 < T \leq \infty$ . Los parámetros  $D_u, D_m$  representan los coeficientes de difusión de las células cancerígenas y las enzimas degradantes. El término  $\mu_u u(1 - u - v)$  representa la proliferación de células cancerígenas, el cual sigue una ley de crecimiento logístico que explica la competencia por el espacio; el término  $-\rho_m m + \mu_m u v$  indica que existe una interacción entre las células cancerígenas y la matriz extracelular en la producción de enzimas degradantes, y una autodegradación de las mismas, con tasas de proporcionalidad  $\mu_m \geq 0$  y  $\rho_m \geq 0$ , respectivamente. Finalmente, la ecuación (1)<sub>2</sub> describe la dinámica de la matriz extracelular la cual se degrada al entrar en contacto con las enzimas secretadas por las células cancerígenas a una tasa

$\alpha > 0$ . Como la matriz extracelular es estática, se omite cualquier término de difusión. El sistema (1) se completa con los siguientes datos iniciales y condiciones de frontera:

$$\left\{ \begin{array}{l} [u(0, x), v(0, x), m(0, x)] = [u_0(x), v_0(x), m_0(x)], \quad x \in \Omega, \\ D_u \frac{\partial u(x, t)}{\partial \nu} - \chi(v) u \frac{\partial v(x, t)}{\partial \nu} = D_m \frac{\partial m(x, t)}{\partial \nu} = 0, \quad x \in \partial\Omega, \quad t \in (0, T), \end{array} \right. \quad (2)$$

donde  $\nu$  denota el vector normal exterior unitario a la frontera de  $\Omega$ , la cual se denota por  $\partial\Omega$ . El sistema (1-2) fue analizado por Marciniak-Czochra y Ptashnyk en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010). En este artículo los autores demostraron la existencia y la acotación uniforme de las soluciones débiles globales.

En este trabajo se plantea principalmente el desarrollo del análisis numérico de las soluciones del modelo de haptotaxis (1-2) planteando dos esquemas de aproximación numérica. Teniendo en cuenta la estructura del sistema (1-2), se presenta una dificultad al abordar el término fuertemente no lineal  $-\nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v)$ . Esto llevó a introducir un sistema equivalente de ecuaciones diferenciales, que contiene una nueva variable dada por el gradiente de la matriz extracelular, permitiendo tratar de manera conveniente el término proveniente de la ecuación de densidad de células cancerígenas. Esta idea permitió proponer un primer esquema numérico totalmente discreto basado en el método de Elementos Finitos (EF), el cual está bien planteado y preserva la no negatividad de las variables discretas, a saber, enzimas degradantes y matriz extracelular. Por otro lado, con base en la formulación equivalente propuesta en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), la cual

se obtiene a través de un adecuado cambio de variable en la ecuación de densidad de las células cancerígenas y en la que se expresa el término fuertemente no lineal en forma de divergencia, se propone un segundo esquema numérico que está bien planteado y preserva la no negatividad para todas las variables discretas (Niño-Celis et al., 2021).

El documento está organizado de la siguiente manera: En el primer capítulo se realiza una breve descripción sobre el origen biofísico del fenómeno de haptotaxis y se mencionan algunos modelos que se han propuesto a lo largo de los años para describir este fenómeno. En el segundo capítulo se realiza una descripción de los resultados de existencia y unicidad de solución de (1-2) dados por Marciniak et al. (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010). Así mismo, se presenta un resultado de regularidad de las soluciones débiles obtenidas en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010). En el tercer capítulo se definen dos esquemas numéricos basados en el método de los elementos finitos que permiten aproximar las soluciones de (1-2). Para el primer esquema se establecen propiedades relativas al buen planteamiento de la buena postura y la positividad de las variables discretas, a saber, la densidad de proteínas de la matriz extracelular y la concentración de enzimas degradantes. El segundo esquema numérico que se presenta está motivado por la formulación débil equivalente propuesta en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), que se comporta bien desde el punto de vista de la positividad para todas las variables. Posteriormente, se obtienen algunas estimaciones uniformes y se desarrolla un análisis de convergencia para el primer esquema numérico. Finalmente, se muestran algunas simulaciones numéricas realizadas, que evidencian resultados consistentes con los obtenidos en el análisis teórico. Estos resultados son nuevos y se

encuentran plasmados en el artículo (Niño-Celis et al., 2021). Hasta donde sabemos, este trabajo es el primero dedicado al análisis de esquemas numéricos para la aproximación de soluciones de este modelo de haptotaxis.

## 1. Modelos de crecimiento e invasión tumoral

En este capítulo se presenta una breve introducción biológica sobre el fenómeno de Haptotaxis. Posteriormente, se exponen algunos modelos que han surgido en la literatura que describen el fenómeno de invasión tumoral y, por último, se define el sistema sobre el cual se realizará el correspondiente análisis teórico y numérico.

### 1.1. Generalidades

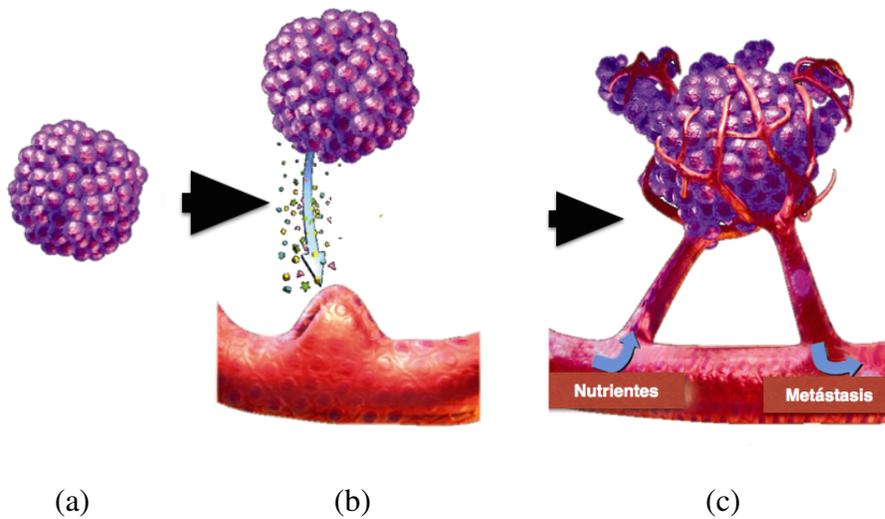
Nuestro organismo está constituido por un gran número de células que crecen, se dividen a medida que el cuerpo las necesita, envejecen y mueren. Las células normales se vuelven células cancerígenas cuando se producen cambios genéticos que alteran las propiedades fundamentales y reordenamientos estructurales. Entre los cambios se destacan, la supervivencia de células defectuosas, la formación de nuevas células cuando no se necesitan, y su división descontrolada; tal aumento en el número de células conlleva a la formación de masas, clínicamente denominadas tumores cancerígenos o neoplasias ((Garza Salazar and Juárez Sánchez, 2013), pág. 35).

El término cáncer se usa de manera genérica para más de 100 enfermedades que incluyen tumores localizados en diferentes partes del organismo (como tumores de mama, cuello uterino, próstata, estómago, colon, pulmón, entre otros) (Garza Salazar and Juárez Sánchez, 2013). Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo con alrededor de 11 millones de personas diagnosticadas y aproximadamente 7 millones

mueren cada año (Ejecutivo, 2004).

Un tumor puede ser maligno o benigno. Un tumor maligno, en contraste con uno benigno, se disemina a otras partes del organismo e invade otros tejidos. En el desarrollo del tumor se pueden distinguir tres fases: la fase avascular, la fase vascular y la fase metastásica (Molina Rodríguez, 2018). En la fase avascular, las células cancerígenas tienen la misma necesidad de crecer y sobrevivir que las células normales, así que obtiene sus nutrientes y elimina sus desechos a través de transporte difusivo. Sin embargo, a medida que el tumor crece este mecanismo le es insuficiente, iniciando la fase vascular. En esta etapa, las células cancerígenas envían señales para que el tumor produzca nuevos vasos sanguíneos, proceso denominado angiogénesis. Por último, en la fase metastásica, las células cancerígenas ingresan a la sangre y se propagan a otras partes del organismo (ver Figura 1).

Las células cancerígenas están rodeadas por una variedad de células comunes, moléculas y vasos sanguíneos, lo que se conoce como el microambiente tumoral al que se le denomina matriz extracelular (Chaplain et al., 2011; Szymańska et al., 2009). Este microambiente constituye un conjunto de macromoléculas que forman el ecosistema donde las células realizan sus funciones vitales, como la reproducción y la preservación, y realizan procesos bioquímicos indispensables para la supervivencia de los tejidos (Walker, 2007). En particular, las células cancerígenas adquieren la capacidad de secretar enzimas que degradan la matriz extracelular afectando los componentes del tejido sano o matriz extracelular, creando espacio para que las células tumorales puedan moverse

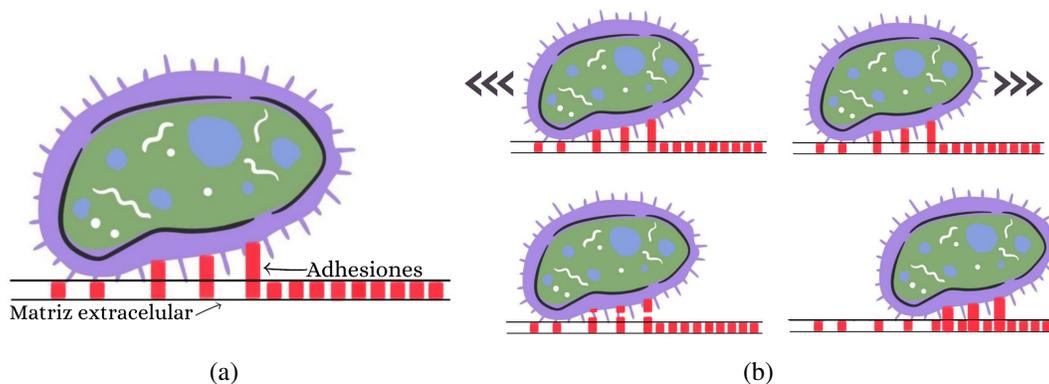


*Figura 1.* En (a), el tumor no está conectado a los vasos sanguíneos; por tanto, obtiene sus nutrientes por transporte difusivo. En (b), el tumor estimula el desarrollo de los vasos sanguíneos o capilares presentes en el tejido. En (c), se observa el tumor con su propia red vascular de abastecimiento, logrando ingresar a la sangre y propagándose a otras partes del organismo. Recuperado de <https://lacienciaesfacil.com/2014/10/22/la-angiogenesis-esa-gran-desconocida/>.

por difusión.

La degradación de la matriz extracelular proporciona un sustrato que hace que las células cancerígenas puedan adherirse a las proteínas de la matriz extracelular (Chaplain et al., 2011). La unión de estos receptores de adhesión produce señales que influyen en el comportamiento celular que hace que las células cancerígenas pueden migrar desde una región de menor concentración de proteínas de la matriz extracelular a una región de mayor concentración, en un proceso denominado *haptotaxis* ((Davies, 2013), pág. 129). Por definición, la *haptotaxis* corresponde a la locomoción celular dirigida en respuesta a un gradiente de concentración de moléculas unidas no difusibles como las presentes dentro de los componentes de la matriz extracelular (Anderson et al., 2000)

(ver Figura 2). Este término fue definido por el Doctor S. B. Carter en 1965 quien estaba interesado en el movimiento celular. Carter dedujo que el movimiento de una célula está controlado por la fuerza relativa de sus adhesiones, las cuales son las responsables de la disposición de las células en tejidos complejos y ordenados. Carter sugirió que todos los movimientos celulares dentro de un tejido podrían considerarse haptotácticos ((Carter, 1967), ver también, (Rikitake and Takai, 2011; Walker, 2007)).



*Figura 2.* En (a) se observa la célula formando uniones adhesivas a la matriz extracelular y en (b) se muestra detalladamente el proceso de haptotaxis, cuando las uniones adhesivas se rompen y permiten que las células se muevan de lugares con menor concentración hacia lugares con mayor concentración.

## 1.2. Modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias

En las últimas décadas se han propuesto modelos que describen la evolución de las células cancerígenas. Dentro de los primeros modelos que surgieron en la literatura, se encuentran modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, a saber, el modelo exponencial, el modelo logístico, y el modelo de Gompertz (Molina Rodríguez, 2018).

El modelo exponencial fue propuesto por el economista Thomas T. Malthus en 1798, y se caracteriza porque supone que la población crece de manera indefinida con el tiempo, sin considerar la existencia de limitaciones relacionadas a los recursos del medio, como la escasez de alimento o espacio; es por ello que el modelo exponencial suele ser útil como modelo estimativo solo para intervalos de tiempo pequeños. La dinámica poblacional es descrita por la ecuación  $\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t)$ , siendo  $N(t)$  el número de células tumorales y  $\lambda$  la tasa de crecimiento exponencial constante que representa el balance entre las células nuevas y las que mueren.

El modelo logístico fue creado en 1838 por Pierre Francois Verhulst. En el contexto de crecimiento tumoral, el modelo logístico describe la variación del tamaño de una población en donde la tasa de crecimiento está limitada por una capacidad máxima de soporte del medio  $\theta$ . En el modelo se introduce la competencia entre los integrantes de la población en estudio como factor que altera los nacimientos y las muertes de la población. Específicamente, el modelo logístico es dado por el siguiente problema de valor inicial (Molina Rodríguez, 2018):

$$\begin{cases} \partial_t N = \lambda N(t) \left(1 - \left(\frac{N(t)}{\theta}\right)^\alpha\right), \\ N(0) = N_0, \end{cases} \quad (3)$$

donde  $N(t)$  representa el número de células cancerígenas en el instante  $t$ ,  $\lambda$  es una constante de proporcionalidad que mide la tasa de crecimiento tumoral en la fase avascular y  $\alpha$  indica el tipo de interacción no lineal entre las especies. Se considera que la población tumoral se compone

inicialmente de  $N_0$  células, es decir,  $N(0) = N_0$ .

Por otra parte, el modelo de Gompertz fue propuesto por Benjamin Gompertz en 1825 y se utiliza para describir el crecimiento tumoral en la fase avascular. Este modelo establece que el crecimiento de la población se da de una forma sigmoïdal con el tiempo, dado que a medida que el tiempo evoluciona, la masa tumoral se acerca asintóticamente al nivel estable  $\theta$  (Molina Rodríguez, 2018). Específicamente, el modelo es dado por

$$\begin{cases} \partial_t N = \lambda N(t) \log\left(\frac{\theta}{N(t)}\right), \\ N(0) = N_0, \end{cases} \quad (4)$$

donde  $N(t)$  representa el número de células cancerígenas en el instante  $t$ ,  $\lambda$  representa la tasa de crecimiento tumoral y  $\theta$  la capacidad máxima de soporte del medio. Se considera que la población tumoral se compone inicialmente de  $N_0$  células, es decir,  $N(0) = N_0$ .

### 1.3. Modelos basados en ecuaciones diferenciales parciales

Los modelos de crecimiento tumoral mediante ecuaciones diferenciales ordinarias son aplicados cuando las variables de interés solo dependen del tiempo. Sin embargo, la evolución de los tumores es un proceso altamente complejo que involucra fenómenos de reacción-difusión, transporte de nutrientes, invasión de tejidos, entre otros, lo que permite intuir que las ecuaciones diferenciales ordinarias son insuficientes para una descripción adecuada de este tipo de fenómeno,

generando así la necesidad de incorporar modelos más robustos que incluyan ecuaciones diferenciales parciales. En las últimas décadas, se han propuesto algunos sistemas formados por ecuaciones diferenciales parciales y ordinarias que buscan describir el fenómeno de haptotaxis, entre los que se destacan los modelos de Gatenby y Gawlinski (1996) (Gatenby and Gawlinski, 1996), Byrne y Chaplain (1996) (Byrne and Chaplain, 1996), Perumpanani y Byrne (1999) (Perumpanani and Byrne, 1999), Anderson *et al.* (2000) (Anderson et al., 2000).

En (Gatenby and Gawlinski, 1996), Gatenby y Gawlinski presentaron uno de los primeros modelos de invasión tumoral. Los autores consideraron un modelo de reacción-difusión que describe la distribución espacial, el desarrollo temporal del tejido tumoral, tejido normal y el exceso de concentración de iones. En (Byrne and Chaplain, 1996), Byrne y Chaplain presentaron un modelo matemático para describir la evolución de un tumor en la etapa avascular en respuesta a un nutriente suministrado externamente. Se resalta que el crecimiento del tumor depende del equilibrio entre las fuerzas expansivas causadas por la proliferación celular y las fuerzas de adhesión célula-célula que existen para mantener la compacidad del tumor. En (Perumpanani and Byrne, 1999), Perumpanani y Byrne presentaron un modelo para analizar la invasión tumoral por medio de proteínas y el movimiento haptotáctico de células tumorales. Guiados por los resultados experimentales, los autores asumieron que el dominio donde ocurre la dinámica es simétrico. Para el modelo se consideraron tres variables, a saber, la densidad de células tumorales (denotada por  $n$ ), la concentración de proteasas (denotada por  $p$ ) y la concentración de gel de colágeno (denotada por  $c$ ). El modelo está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial t} = \overbrace{\frac{\mu_n}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial n}{\partial r} \right)}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\frac{\chi}{r^2 n} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial n}{\partial r} \right)}^{\text{Haptotaxis}} + \overbrace{\lambda_0 n (1 - n - \lambda_1 c)}^{\text{Crecimiento logístico}}, \\ \frac{\partial p}{\partial t} = \overbrace{\frac{\mu_p}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial p}{\partial r} \right)}^{\text{Difusión}} + \overbrace{\lambda_2 n c}^{\text{Producción}} - \overbrace{\lambda_3 p}^{\text{Producción}}, \\ \frac{\partial c}{\partial t} = - \overbrace{\lambda_4 p c}^{\text{Producción}}, \end{array} \right. \quad (5)$$

donde  $\mu_n$  es la constante de la motilidad aleatoria,  $\chi$  es el coeficiente haptotáctico,  $\lambda_0$  es la tasa de proliferación,  $\lambda_1$  describe la competencia por el medio causada por la presencia de colágeno,  $\mu_p$  es la constante de difusión de las proteasas,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  representan las tasas de producción y de decaimiento de proteasas respectivamente, y  $\lambda_4$  representa la velocidad a la que las proteasas degradan el gel de colágeno.

En (Anderson et al., 2000), Anderson *et al.* presentaron dos modelos matemáticos, uno discreto y otro continuo. El modelo continuo describe la invasión de la matriz extracelular por las células cancerígenas. El modelo de Anderson *et al.* se centra en la estructura a macroescala (nivel de población celular), considerando el tumor como una masa única. El modelo consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales que describe la producción y activación de enzimas degradantes por las células tumorales, la degradación de la matriz y la respuesta migratoria. En la dinámica se consideran tres variables, a saber, la densidad de las células tumorales (denotada por  $u$ ), la concentración de enzimas degradantes (denotada por  $m$ ) y la densidad de la matriz extracelular (denotado

por  $v$ ). El modelo está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u = \overbrace{D_u \Delta u}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v)}^{\text{Haptotaxis}}, \\ \partial_t v = \overbrace{-\delta m v}^{\text{Degradación}}, \\ \partial_t m = \overbrace{D_m \Delta m}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\lambda m}^{\text{Decaimiento}} + \overbrace{\mu u}^{\text{Producción}}, \end{array} \right. \quad (6)$$

donde  $D_u, D_m$  son constantes de difusión de células tumorales y enzimas degradantes respectivamente,  $\chi$  es la función haptotáctica,  $\delta$  representa la tasa de degradación de la matriz extracelular,  $\lambda$  la tasa de decaimiento y  $\mu$  representa la tasa de producción de enzimas degradantes.

En (Anderson, 2005), Anderson estudió la función del oxígeno en el proceso de invasión tumoral. Los tumores necesitan oxígeno para crecer e invadir tejidos; este se difunde en la matriz extracelular y es consumido por el tumor. Se consideran cuatro variables, a saber, la densidad de las células tumorales (denotada por  $u$ ), la concentración de matriz de degradación (denotada por  $m$ ), la concentración de la matriz extracelular (denotada por  $v$ ) y la concentración de oxígeno (denotada por  $c$ ). Este modelo está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u = \overbrace{D_u \Delta u}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\chi \nabla \cdot (u \nabla v)}^{\text{Haptotaxis}}, \\ \partial_t v = \overbrace{-\delta m v}^{\text{Degradación}}, \\ \partial_t m = \overbrace{D_m \Delta m}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\lambda m}^{\text{Decaimiento}} + \overbrace{\mu u}^{\text{Producción}}, \\ \partial_t c = \overbrace{D_c \Delta c}^{\text{Difusión}} + \overbrace{\beta v}^{\text{Producción}} - \overbrace{\gamma u}^{\text{Consumo}} - \overbrace{\alpha c}^{\text{Decaimiento}}, \end{array} \right. \quad (7)$$

donde  $D_c, \beta, \gamma$  son constantes positivas que representan los coeficientes de difusión de oxígeno, de producción y de absorción, respectivamente, y  $\alpha$  denota la tasa de desintegración de la matriz extracelular. El término  $\mu u$  representa la producción de enzimas degradantes por las células tumorales y  $\lambda m$  es el término que modela la desintegración de la matriz extracelular. Los demás términos tienen la misma interpretación que en el modelo (6).

En (Chaplain and Lolas, 2006), Chaplain y Lolas ampliaron el modelo planteado por Anderson *et al.* en (Anderson et al., 2000), pero en esta ocasión, tuvieron en cuenta la difusión aleatoria, el crecimiento logístico, la reestructuración de la matriz extracelular y el movimiento quimiotático y haptotático de las células tumorales. En el modelo, se consideraran tres variables, a saber, la densidad de células tumorales  $u$ , la concentración de enzimas degradantes  $m$  y la densidad de la matriz extracelular  $v$ . El modelo es dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u = \overbrace{D_u \Delta u}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\nabla \cdot (\chi_u u \nabla m)}^{\text{Quimiotaxis}} - \overbrace{\nabla \cdot (\xi_u u \nabla v)}^{\text{Haptotaxis}} + \overbrace{\mu_1 u (1 - u - v)}^{\text{Proliferación}}, \\ \partial_t v = \overbrace{-\delta m v}^{\text{Proteólisis}} + \overbrace{\mu_2 v (1 - u - v)}^{\text{Re-establecimiento}}, \\ \partial_t m = \overbrace{D_m \Delta m}^{\text{Difusión}} - \overbrace{\alpha u}^{\text{Producción}} - \overbrace{\beta m}^{\text{Decaimiento}}, \end{array} \right. \quad (8)$$

donde  $\xi_u$ ,  $\chi_u$  denotan las funciones de sensibilidad haptotáctica y quimiotáctica respectivamente,  $\mu_1$  la tasa de proliferación de las células,  $\mu_2$  la tasa de producción de la matriz extracelular,  $\delta$  representa la tasa de degradación,  $\alpha$  la tasa de producción y  $\beta$  representa la tasa de decaimiento. Este modelo describe cómo el "flujo direccional" cuantifica el cambio en la densidad del número de células debido a gradientes espaciales de estímulos ambientales, como las respuestas quimiotácticas o haptotácticas.

En (Ramis-Conde et al., 2008), Ramis, Chaplain y Anderson abordaron un modelo híbrido discreto-continuo que describe el crecimiento temprano de tumores sólidos, su capacidad para degradarse y migrar a la matriz extracelular. En (Walker, 2007), Walker y Webb estudiaron un modelo haptotaxis simplificado propuesto por Anderson en (Anderson, 2005) para describir la invasión tumoral en el tejido circundante. El modelo involucra variables como la densidad de las células cancerígenas, la concentración de enzimas degradantes, la densidad de las proteínas de la matriz extracelular y la concentración de oxígeno. Los autores, demostraron la existencia global de soluciones clásicas del modelo. En (Gerisch and Chaplain, 2008), Gerisch y Chaplain desarro-

llaron un modelo continuo que describe el proceso de invasión tumoral. Los autores, incorporan procesos biológicos de adhesión célula-célula y célula-matriz. En (Szymańska et al., 2009), Szymańska *et al.* consideraron un modelo con cinética celular no local que describe la interacción entre las células cancerígenas y el tejido huésped. En la parte teórica, demostraron la existencia global y la regularidad de las soluciones del modelo. En (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), Marciniak-Czochra y Ptashnyk demostraron la existencia de soluciones débiles globales y la acotación uniforme de las soluciones de un modelo de haptotaxis para invasión tumoral propuesto por Anderson *et al.* en (Anderson et al., 2000). En (Hillen et al., 2013), Hillen, Winkler y Painter consideraron un modelo de invasión en una dimensión espacial e identificaron una condición bajo la cual este modelo converge a un modelo de quimiotaxis con crecimiento logístico. Esta condición supone que la densidad del material extracelular no es demasiado grande. Recientemente, en (Dai and Liu, 2019), Dai y Liu abordaron un problema de control óptimo para un modelo de haptotaxis de invasión tumoral considerando tratamientos del cáncer a través de una combinación de radioterapia y quimioterapia.

Los resultados mencionados anteriormente corresponden a resultados desde el punto teórico. Desde el punto de vista numérico, antes de la realización de este trabajo solo se conocían algunas simulaciones para investigar la formación de patrones, y predecir numéricamente la dinámica no lineal de algunos sistemas de haptotaxis, principalmente enfocados en el caso unidimensional (Anderson et al., 2000; Chaplain et al., 2011; Kolev and Zubik-Kowal, 2011; Ramis-Conde et al., 2008). Por lo anterior, la propuesta de este trabajo consiste en llevar a cabo un análisis numérico,

planteando dos esquemas numéricos para establecer propiedades de buena postura y positividad. Finalmente, se desarrolla un análisis de convergencia.

#### 1.4. Modelo de estudio

Como ya fue mencionado, el modelo propuesto por Anderson (Anderson et al., 2000) describe la interacción entre la densidad de las células cancerígenas (denotada por  $u$ ), la densidad de las proteínas de la matriz extracelular (denotada por  $v$ ) y la concentración de enzimas degradantes (denotada por  $m$ ) (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010). Este modelo puede ser generalizado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \partial_t u = D_u \Delta u - \nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v) + F_1(u, v, m), \\ \partial_t v = F_2(v, m), \\ \partial_t m = D_m \Delta m + F_3(u, v, m), \end{cases} \quad (9)$$

en  $\Omega \times (0, T)$ ,  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ ,  $d \leq 3$ , y  $0 < T \leq \infty$ . Los parámetros  $D_u, D_m$  representan los coeficientes de difusión de las células cancerígenas y las enzimas degradantes. Los factores responsables de la migración de las células cancerígenas son la motilidad aleatoria representada por  $D_u \Delta u$  y la haptotaxis dada por el término no lineal  $-\nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v)$ . En el modelo (9),  $\chi(\cdot)$  denota la función de sensibilidad haptotáctica, la cual describe la "fuerza" de las células cancerígenas al gradiente de la matriz extracelular. En general, esta tasa depende de la densidad de la matriz extracelular y es dada por una función positiva decreciente, indicando que la sensibilidad haptotáctica es menor

para densidades más altas de la matriz extracelular. La forma funcional de  $\chi(v)$  depende de la situación particular que describe el modelo. Las expresiones más comunes para  $\chi(v)$  es  $\chi(v) = \chi_0$ ,  $\chi(v) = \frac{\chi_0}{v}$  y  $\chi(v) = \frac{\chi_0}{(\alpha_0 + \beta_0 v)^2}$ , para  $\alpha_0 > 0, \beta_0 > 0$  y  $\chi_0 > 0$ . La primera se suele asumir por simplicidad matemática; la forma logarítmica puede dar lugar a frentes móviles de densidad celular y finalmente, la tercera expresión para  $\chi(v)$  establece que la sensibilidad es baja para densidades altas de la matriz extracelular, y existe una máxima respuesta haptotáctica. En este trabajo, se asume que  $\chi(v)$  es una función continua y positiva  $\chi : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$  (con un poco más de regularidad para obtener unicidad). Las funciones  $F_1, F_2, F_3$  representan posibles interacciones entre las variables. Recientemente se han considerado varios submodelos de (9); aunque estos modelos son simplificaciones del contexto biofísico real, sus soluciones muestran una dinámica compleja y su análisis matemático ha mostrado ciertos desafíos teóricos. Un caso particular del sistema (9) se obtiene considerando la cinética lineal de la matriz extracelular  $F_3(u, v, m) = -\rho_m m + \mu_m v$ , siendo la función de sensibilidad una constante y solo tomando el transporte espacial de células cancerígenas, es decir,  $F_1(u, v, m) = 0$ . Este modelo fue estudiado por Morales-Rodrigo en (Morales-Rodrigo, 2008); allí se demostró la existencia local y unicidad de las soluciones regulares del modelo en una clase de funciones Hölder continuas, utilizando el teorema del punto fijo de Schauder. Por otro lado, en (Corrias et al., 2004), Corrias, Perthame y Zaag consideraron un sistema simplificado de dos ecuaciones diferencias parciales que involucran a la densidad celular y a la concentración de enzimas degradantes, sin término de proliferación ( $F_1(v, m) = 0$ ), y demostraron la existencia de soluciones débiles globales en  $L^p$  bajo condiciones de pequeñez de los datos iniciales.

En este trabajo se considera un submodelo particular de (9), en el cual se estudia la influencia del tejido circundante en el proceso de migración de las células tumorales, se asume en la etapa avascular y es dado por el siguiente modelo de ecuaciones diferenciales (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010)

$$\begin{cases} \partial_t u = D_u \Delta u - \nabla \cdot (\chi(v) u \nabla v) + \mu_u u (1 - u - v), \\ \partial_t v = -\alpha m v, \\ \partial_t m = D_m \Delta m - \rho_m m + \mu_m u v, \end{cases} \quad (10)$$

en  $\Omega \times (0, T)$ ,  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ ,  $d \leq 3$ , y  $0 < T \leq \infty$ . El término  $\mu_u u (1 - u - v)$  representa la proliferación de células cancerígenas que sigue una ley de crecimiento logístico, lo que explica la competencia por el espacio; el término  $-\rho_m m + \mu_m u v$  indica que existe una interacción entre las células cancerígenas y la matriz extracelular en la producción de enzimas degradantes, y una autodegradación de las enzimas, con algunas tasas de proporcionalidad  $\mu_m \geq 0$  y  $\rho_m \geq 0$ , respectivamente. Finalmente, la ecuación (10)<sub>2</sub> describe la dinámica de la matriz extracelular degradándose al entrar en contacto con las enzimas degradantes secretadas por las células cancerígenas a una tasa  $\alpha > 0$ . Como la matriz extracelular es estática, se omite cualquier término de difusión. El sistema (10) se completa con los siguientes datos iniciales y condiciones de frontera:

$$\begin{cases} [u(0, x), v(0, x), m(0, x)] = [u_0(x), v_0(x), m_0(x)], \quad x \in \Omega, \\ D_u \frac{\partial u(x, t)}{\partial \nu} - \chi(v) u \frac{\partial v(x, t)}{\partial \nu} = D_m \frac{\partial m(x, t)}{\partial \nu} = 0, \quad x \in \partial \Omega, \quad t \in (0, T), \end{cases} \quad (11)$$

siendo  $\nu$  el vector normal unitario sobre  $\partial\Omega$ . El sistema completo (10)-(11) fue analizado por Marciniak-Czochra y Ptashnyk en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010) y demostraron que debido a la estructura del sistema cinético, las soluciones del modelo están uniformemente acotadas para condiciones iniciales no negativas. Para esto reformularon el modelo como un sistema de ecuaciones de reacción-difusión en forma de divergencia. Usando estimaciones *a priori* probaron cotas uniformes y la existencia y unicidad de solución global. Como parte de este trabajo, en (Niño-Celis et al., 2021) se demostró un resultado de regularidad de las soluciones débiles de Marciniak-Czochra y Ptashnyk (ver Teorema 2.3). Cabe resaltar que, desde el punto de vista numérico, no existían resultados previos a la realización de este trabajo.

## 2. Análisis teórico

En este capítulo, se presentará una definición de solución débil asociada al problema (10)-(11), se mostrarán algunos resultados clásicos de existencia y unicidad de soluciones débiles expuestos en el artículo de Marciniak-Czochra y Ptashnyk (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), los cuales son necesarios para sustentar el contenido numérico del presente trabajo. Adicionalmente, se prueba un resultado de regularidad de las soluciones débiles.

### 2.1. Definición de solución débil

A lo largo de este trabajo, se usarán los espacios de Sobolev y Lebesgue  $W^{k,p}(\Omega)$  y  $L^p(\Omega)$ ,  $k \in \mathbb{N}$ ,  $1 \leq p \leq \infty$ , con las respectivas normas  $\|\cdot\|_{W^{k,p}}$  y  $\|\cdot\|_{L^p}$ . En particular, se denota  $W^{k,2}(\Omega) = H^k(\Omega)$ . El producto interno en  $L^2(\Omega)$  estará representado por  $(\cdot, \cdot)$ . Los espacios de Sobolev co-

respondientes de funciones con valores vectoriales se denotarán mediante  $\mathbf{W}^{k,p}(\Omega)$  y  $\mathbf{L}^p(\Omega)$ . A partir de ahora,  $\Omega$  es un dominio acotado de  $\mathbb{R}^d$ ,  $d \leq 3$ , con frontera  $\partial\Omega$  de clase  $C^2$ . El objetivo de esta sección es definir las soluciones débiles del sistema (10)-(11).

**(Solución débil de (10)-(11))** Una solución débil de (10)-(11) es una tripla  $[u, v, m]$  de funciones que satisface  $u, v, m \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ ,  $u, v \in L^\infty(0, T; L^\infty(\Omega))$  y  $\partial_t u, \partial_t v, \partial_t m \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$  tal que

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_\Omega (\partial_t u \varphi_1 + D_u \nabla u \cdot \nabla \varphi_1 - \chi(v) u \nabla v \cdot \nabla \varphi_1) dx dt &= \mu_u \int_0^T \int_\Omega u(1-u-v) \varphi_1 dx dt, \\ \int_0^T \int_\Omega (\partial_t v \varphi_2 + \alpha m v \varphi_2) dx dt &= 0, \\ \int_0^T \int_\Omega (\partial_t m \varphi_3 + D_m \nabla m \cdot \nabla \varphi_3 + \rho_m m \varphi_3) dx dt &= \mu_m \int_0^T \int_\Omega uv \varphi_3 dx dt, \end{aligned}$$

para todo  $\varphi_1 \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ ,  $\varphi_2 \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ ,  $\varphi_3 \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$  y  $u, v, m$  satisfacen las condiciones iniciales (11), es decir,  $u \rightarrow u_0, v \rightarrow v_0, m \rightarrow m_0$  en  $L^2(\Omega)$  cuando  $t \rightarrow 0$ .

Para obtener la existencia y la acotación de las soluciones débiles globales de (10)-(11), en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), los autores consideraron un sistema equivalente donde la primera ecuación en (10) es expresada de forma en divergencia. Específicamente, definiendo la variable auxiliar  $s = \frac{u}{\phi(v)}$ , donde  $\phi(v) = \exp(\frac{1}{D_u} \int_0^v \chi(v') dv')$ , el sistema (10) se reescribe de la siguiente manera:

$$\left\{ \begin{array}{l} \phi(v)\partial_t s = D_u \nabla \cdot (\phi(v)\nabla s) + s\phi(v) \left( \alpha \frac{\chi(v)}{D_u} vm + \mu_u - \mu_u s\phi(v) - \mu_u v \right), \\ \partial_t v = -\alpha mv, \\ \partial_t m = D_m \Delta m - \rho_m m + \mu_m s\phi(v)v, \end{array} \right. \quad (12)$$

con los siguientes datos iniciales y condiciones de frontera

$$\left\{ \begin{array}{l} [s(0, x), v(0, x), m(0, x)] = \left[ s_0(x) = \frac{u_0(x)}{\phi(v_0(x))}, v_0(x), m_0(x) \right], \quad x \in \Omega, \\ D_u \frac{\phi(v)\partial s(x,t)}{\partial v} = D_m \frac{\partial m(x,t)}{\partial v} = 0, \quad x \in \partial\Omega, \quad t \in (0, T). \end{array} \right. \quad (13)$$

La noción de solución débil de (12)-(13) considerada:

**(Solución débil de (12)-(13))** La tripla  $[s, v, m]$  es llamada solución débil del modelo (12)-(13) si  $s, v, m \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ ,  $v \in L^\infty(0, T; L^\infty(\Omega))$  y  $\partial_t s, \partial_t v, \partial_t m \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$  tal que

$$\begin{aligned} & \int_0^T \int_\Omega (\phi(v)\partial_t s \varphi_1 + D_u \phi(v)\nabla s \cdot \nabla \varphi_1) dxdt \\ &= \frac{\alpha}{D_u} \int_0^T \int_\Omega \chi(v)s\phi(v)vm\varphi_1 dxdt + \mu_u \int_0^T \int_\Omega s\phi(v)(1 - s\phi(v) - v)\varphi_1 dxdt, \\ & \int_0^T \int_\Omega (\partial_t v \varphi_2 + \alpha mv \varphi_2) dxdt = 0, \\ & \int_0^T \int_\Omega (\partial_t m \varphi_3 + D_m \nabla m \cdot \nabla \varphi_3 + \rho_m m \varphi_3) dxdt = \mu_m \int_0^T \int_\Omega s\phi(v)v\varphi_3 dxdt, \end{aligned}$$

para todo  $\varphi_1 \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ ,  $\varphi_2 \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ ,  $\varphi_3 \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$  y  $s, v, m$  satisfaciendo las condiciones iniciales (13), es decir,  $s \rightarrow s_0, v \rightarrow v_0, m \rightarrow m_0$  en  $L^2(\Omega)$  cuando  $t \rightarrow 0$ .

## 2.2. Existencia de solución débil

En esta sección, se mencionan los principales teoremas de existencia y unicidad de soluciones débiles demostrados en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010).

**Teorema 2.1.** ((*Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010, Teorema 3.1.*)) Para  $s_0 \geq 0$ ,  $m_0 \geq 0$ ,  $v_0 \geq 0$ ,  $s_0, v_0, m_0 \in H^1(\Omega)$ ,  $v_0 \in L^\infty(\Omega)$  y  $\chi$  continua y positiva, existe una solución débil local en el tiempo, no negativa del sistema (12)-(13) en el sentido de Definición 2.1.

La prueba del Teorema 2.1, se basa en estimaciones *a priori* para las soluciones del sistema (12)-(13) y un argumento de punto fijo de Schauder (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010). El lector interesado puede consultar.

**Teorema 2.2.** ((*Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010, Teoremas 3.2 y 3.3.*)) Para datos iniciales no negativos y acotados  $u_0, v_0, m_0 \in H^1(\Omega)$ ,  $\chi$  una función continua y positiva, existe una solución global del sistema (10)-(11) en el sentido débil, y uniformemente acotada. Adicionalmente, si  $\chi$  es localmente Lipschitz-continua, y los datos iniciales  $u_0, v_0, m_0 \in L^\infty(\Omega)$ ,  $\nabla v_0, \nabla m_0 \in L^q(\Omega)$ ,  $q \geq d$ ,  $\nabla u_0 \in L^2(\Omega)$ , la solución débil es única, positiva, y  $v \in L^\infty(0, T; W^{1,q}(\Omega))$ ,  $m \in L^q(0, T; W^{1,q}(\Omega))$ .

## 2.3. Regularidad de soluciones

En esta sección, se demuestra un teorema de regularidad de las soluciones débiles siguiendo argumentos de regularidad parabólica.

**Teorema 2.3.** Bajo las hipótesis del Teorema 2.2, si  $\chi : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$  es de clase  $C^1$  y  $u_0, m_0, v_0 \in C^2(\overline{\Omega})$ , entonces la solución débil probada en el Teorema 2.1 es clásica.

*Demostración.* La prueba se encuentra esencialmente en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), Sección 5.2. De la regularidad de las soluciones débiles proporcionada por el Teorema 2.2, se muestra, en particular, que  $\nabla m \in L^q(0, T; L^q(\Omega))$ . Luego, derivando la ecuación para  $v$  en (10) con respecto a  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , multiplicando la ecuación obtenida por  $|v_{x_i}|^{q-2}v_{x_i}$  e integrando en el tiempo se obtiene  $v \in L^\infty(0, T; W^{1,q}(\Omega))$  (ver Lema 5.3 en (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010)) y

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|\nabla v(t)\|_{L^q}^q \leq C\|\nabla v_0\|_{L^q}^q + C\|v\|_{L^\infty(L^\infty)} \int_0^T \int_\Omega |\nabla m|^q dx dt.$$

De la regularidad de las soluciones débiles proporcionada por el Teorema 2.2, se tiene que  $-\rho_m m + \mu_m uv \in L^q(0, T; L^q(\Omega))$ . Así, a partir de la regularidad parabólica aplicada a la ecuación de  $m$  en (10) (ver (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.22, p. 344), se tiene que  $m \in L^q(0, T; W^{2,q}(\Omega))$ . Derivando la ecuación para  $v$  en (12) con respecto a  $x_i$  y  $x_j$ , y multiplicando la ecuación obtenida por  $|v_{x_i x_j}|^{q-2}v_{x_i x_j}$ , se puede obtener que  $v \in L^q(0, T; W^{2,q}(\Omega))$  (ver (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), Lema 5.4), y se cumple la siguiente estimación:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|D^2 v(t)\|_{L^q}^q \leq \|D^2 v_0\|_{L^q}^q + C\|v\|_{L^\infty(L^\infty)} \int_0^T \int_\Omega (|\nabla m|^{2q} + |\nabla v|^{2q} + |D^2 m|^q) dx dt.$$

Dado que  $v \in L^\infty(0, T; W^{2,q}(\Omega))$  y  $u \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ , y de la igualdad  $s = \frac{u}{\phi(v)}$ , se tiene que

$\nabla s \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ . Así, reescribiendo la ecuación para  $s$  en (12) como

$$\partial_t s - D_u \Delta s = D_u \frac{\phi'(v)}{\phi(v)} \nabla v \nabla s + s \left( \alpha \frac{\chi(v)}{D_u} v m + \mu_u - \mu_{us} \phi(v) - \mu_{uv} \right), \quad (14)$$

se obtiene que el lado derecho de (14) pertenece a  $L^2(0, T; L^2(\Omega))$ . Como consecuencia de la regularidad parabólica (ver (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.22, p. 344) se deduce que  $s \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$ ; por lo tanto,  $\nabla s \in L^2(0, T; L^6(\Omega)) \cap L^\infty(0, T; L^2(\Omega))$ . Por interpolación entre espacios de Lebesgue se obtiene  $\nabla s \in L^q(0, T; L^{\frac{6q}{3q-4}}(\Omega))$ . Aplicando la regularidad parabólica nuevamente, se obtiene que  $s \in L^q(0, T; W^{2, \frac{6q}{3q-4}}(\Omega))$ , es decir,  $\nabla s \in L^q(0, T; W^{1, \frac{6q}{3q-4}}(\Omega))$ . Si  $q \leq 4$ , la última regularidad implica, por inmersiones de Sobolev, que  $\nabla s \in L^q(0, T; L^q(\Omega))$ . De lo contrario, si  $q > 4$ , se tiene que  $\nabla s \in L^q(0, T; L^{\frac{6q}{q-4}}(\Omega))$ . Entonces, aplicando la regularidad parabólica una vez más, se obtiene que  $s \in L^q(0, T; W^{2, \frac{6q}{q-4}}(\Omega))$ , es decir,  $\nabla s \in L^q(0, T; W^{1, \frac{6q}{q-4}}(\Omega))$ , lo que implica que  $\nabla s \in L^q(0, T; L^q(\Omega))$ . Ahora, derivando las ecuaciones (12)<sub>1</sub> con respecto a  $t$ , multiplicando la ecuación obtenida por  $|\partial_t s|^{q-2} \partial_t s$  y teniendo en cuenta que  $\nabla s \in L^q(0, T; L^q(\Omega))$ , se demuestra que  $\partial_t s \in L^\infty(0, T; L^q(\Omega))$  (ver (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), Lema 5.5).

Además, la siguiente estimación es cierta

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|\partial_t s(t)\|_{L^q}^q \leq C (\|[v, m, s]\|_{L^\infty(L^\infty)}, \|s_0\|_{W^{2,q}}) + C \|[v, m]\|_{L^\infty(L^\infty)} \int_0^T \int_\Omega |\nabla s|^q dx dt. \quad (15)$$

De manera análoga, derivando (12)<sub>3</sub> con respecto a  $t$ , multiplicando la ecuación obtenida por

$|\partial_t m|^{q-2} \partial_t m$ , y usando (15), se tiene que  $\partial_t m \in L^\infty(0, T; L^q(\Omega))$  y

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|\partial_t m(t)\|_{L^q}^q \leq C \left( \|[v, m, s]\|_{L^\infty(L^\infty)}, \|m_0\|_{W^{2,q}} \right) + C \|[v, m]\|_{L^\infty(L^\infty)} \int_0^T \int_\Omega |\partial_t s|^q dx dt. \quad (16)$$

Teniendo en cuenta que  $u = \phi(v)s$ , de (15) se obtiene que  $\partial_t u \in L^\infty(0, T; L^q(\Omega))$ . Por otro lado, despejando los términos  $\Delta m$  y  $\Delta s$  en (12) y (14) respectivamente, y usando (15)-(16), es sencillo demostrar que  $s, m \in L^\infty(0, T; W^{2,q}(\Omega))$  (ver (Marciniak-Czochra and Ptashnyk, 2010), Lema 5.6).

Además, se cumplen las siguientes estimaciones:

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|\Delta s(t)\|_{L^q}^q \leq C \|[v, m, s]\|_{L^\infty(L^\infty)} \left( 1 + \sup_{0 \leq t \leq T} \|\nabla v(t)\|_{L^{2q}}^{2q} + \sup_{0 \leq t \leq T} \|\partial_t s(t)\|_{L^q}^q \right),$$

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \|\Delta m(t)\|_{L^q}^q \leq C \|[v, m, s]\|_{L^\infty(L^\infty)} \left( 1 + \sup_{0 \leq t \leq T} \|\partial_t m(t)\|_{L^q}^q \right).$$

Dado que  $m, s \in L^\infty(0, T; W^{2,q}(\Omega))$  y  $\partial_t m, \partial_t s \in L^\infty(0, T; L^q(\Omega))$ , entonces, en particular, se tiene que  $m, s \in C([0, T]; C(\bar{\Omega}))$ . Obsérvese que el lado derecho de (12)<sub>3</sub> pertenece a  $C([0, T]; C(\bar{\Omega}))$ . Entonces, como  $m_0 \in C^2(\bar{\Omega})$ , de la regularidad parabólica (ver (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.23.) se obtiene que  $m \in C([0, T]; C^2(\bar{\Omega}))$  y  $\partial_t m \in C([0, T]; C(\bar{\Omega}))$ . Ahora, dado que

$$D_u \frac{\phi'(v)}{\phi(v)} \nabla v + \left( \alpha \frac{\chi(v)}{D_u} v m + \mu_u - \mu_u s \phi(v) - \mu_u v \right) \in C([0, T]; C(\bar{\Omega})),$$

y  $s_0 \in C^2(\bar{\Omega})$ , de la regularidad parabólica (ver (Ladyzhenskaia et al., 1988)) se tiene que  $s \in$

$C([0, T]; C^2(\bar{\Omega}))$  y  $\partial_t s \in C([0, T]; C(\bar{\Omega}))$ . Como  $s = \frac{u}{\phi(v)}$  se puede deducir que

$$u \in C([0, T]; C^2(\bar{\Omega})), \quad \partial_t u \in C([0, T]; C(\bar{\Omega})),$$

lo que permite concluir que la solución global es clásica. □

### 3. Análisis numérico

En este capítulo se presentarán los resultados obtenidos desde el punto de vista del análisis numérico para el modelo de invasión tumoral (10)-(11). Se estudian dos esquemas numéricos que permiten aproximar las soluciones del sistema (10)-(11). Para el primer esquema se introduce una nueva variable dada por el gradiente de la matriz extracelular, permitiendo tratar el término de haptotaxis presente en la ecuación de densidad de células cancerígenas. Para este esquema se analiza la buena postura, y la no negatividad de las variables discretas correspondientes a las enzimas degradantes y la matriz extracelular. Un segundo esquema se plantea a través de un cambio de variable en la ecuación de densidad de las células cancerígenas; este esquema es bien puesto y preserva la no negatividad de todas las variables discretas. Posteriormente, se realiza un análisis de error para el primer esquema de aproximación numérica. Estos resultados son nuevos y se encuentran plasmados en el artículo (Niño-Celis et al., 2021).

#### 3.1. Formulación débil equivalente

Recordando que el objetivo principal de este trabajo es abordar el análisis numérico del sistema (10)-(11), se observa una dificultad al lidiar con el término fuertemente no lineal  $-\nabla \cdot$

$(\chi(v)u\nabla v)$  de segundo orden en la ecuación de densidad de células cancerígenas. De hecho, no está claro cómo realizar un análisis de orden de convergencia en un esquema EF basado en la formulación variacional clásica, ya que usando la ecuación para  $v$  en el sistema (10)<sub>2</sub>, no está claro cómo controlar este término no lineal. Así, para superar esta dificultad, se introduce una variable auxiliar dada por el gradiente de matriz extracelular,  $\sigma = \nabla v$ , obteniendo el siguiente sistema equivalente:

$$\left\{ \begin{array}{l} (\partial_t m, \bar{m}) + D_m(\nabla m, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m, \bar{m}) = \mu_m(uv, \bar{m}), \\ \partial_t v = -\alpha mv, \\ (\partial_t u, \bar{u}) + D_u(\nabla u, \nabla \bar{u}) = (\chi(v)u\sigma, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u - u^2 - uv, \bar{u}), \\ (\partial_t \sigma, \bar{\sigma}) + \alpha(m\sigma, \bar{\sigma}) = -\alpha(v\nabla m, \bar{\sigma}), \end{array} \right. \quad (17)$$

para todo  $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) \times \mathbf{H}^1(\Omega)$ , donde la ecuación (17)<sub>4</sub> se obtiene aplicando el operador gradiente de la ecuación (10)<sub>2</sub>. Entonces, se tiene el siguiente resultado.

Si la tripla  $[m, v, u]$  es una solución fuerte de (10)-(11), entonces  $[m, v, u, \sigma]$  es una solución fuerte de (17). Recíprocamente, si  $[m, v, u, \sigma]$  es una solución fuerte de (17), entonces  $[m, v, u]$  es una solución fuerte de (10)-(11).

*Demostración.* Si  $[m, v, u]$  es una solución fuerte de (10)-(11), entonces definiendo  $\sigma = \nabla v$ , el procedimiento anterior para obtener (17) muestra que  $[m, v, u, \sigma]$  es una solución fuerte de (17).

Recíprocamente, supóngase que  $[m, v, u, \sigma]$  es una solución fuerte de (17). Entonces, calculando el gradiente de la ecuación diferencial ordinaria para  $v$ , y restando el resultado de la ecuación para  $\sigma$  en (17)<sub>4</sub>, se obtiene

$$\begin{cases} \partial_t(\sigma - \nabla v) = -\alpha m(\sigma - \nabla v), \\ (\sigma - \nabla v)(0) = 0, \end{cases}$$

lo cual implica que  $\nabla v = \sigma$ . Finalmente, reemplazando  $\nabla v = \sigma$  en (17)<sub>3</sub>, se puede concluir que  $[m, v, u]$  es una solución fuerte de (10)-(11).  $\square$

### 3.2. Esquema numérico UVM $\sigma$

En esta sección, se construye y se analiza un esquema numérico para aproximar las soluciones débiles del modelo de haptotaxis para invasión tumoral (10) con condiciones iniciales y de frontera (11). Se propone un primer esquema numérico totalmente discreto basado en el método de Elementos Finitos (EF), que está bien planteado y preserva la no negatividad de las variables discretas correspondientes a la matriz extracelular y enzima degradante. Se asume una partición de  $[0, T]$  con paso del tiempo  $\Delta t = T/N : (t_n = n\Delta t)_{n=0}^{n=N}$ .

Para la discretización del espacio, se considera una familia de triangulaciones cuasiuniformes de  $\bar{\Omega}$ ,  $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ , formadas por símlices  $K$  (triángulos 2D y tetraedos en 3D) con un ángulo recto, tales que  $\bar{\Omega} = \cup_{K \in \mathcal{T}_h} K$ , donde  $h = \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$ , con  $h_K$  el diámetro de  $K$ . Una triangulación  $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$  de  $\Omega$  es cuasiuniforme, si existen constantes positivas  $C_1, C_2$ , tales que para cada  $K \in$

$\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ 

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

donde  $\rho(K)$  es el diámetro del mayor círculo inscrito en  $K$  y  $\text{diam}(K)$  es el diámetro del menor círculo que contiene a  $K$  (ver (Brenner, 2007), pág. 107). La condición de que la triangulación sea cuasiuniforme se requiere para el uso de desigualdades inversas (ver (22)).

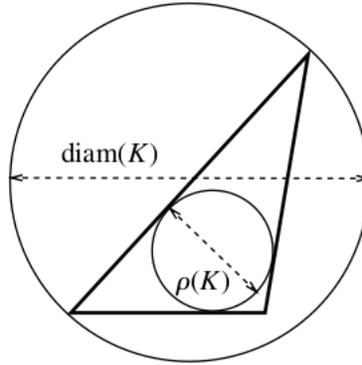


Figura 3.  $\text{diam}(K)$  y  $\rho(K)$  para un triángulo  $K$  en  $\mathbb{R}^2$ .

Se consideran los siguientes espacios de elementos finitos para  $(u, v, m)$  :

$$\mathcal{X}_u = \{u \in C(\bar{\Omega}) : u|_K \in \mathbb{P}_{r_3} \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\} \subset H^1(\Omega),$$

$$\mathcal{X}_v = \{v \in C(\bar{\Omega}) : v|_K \in \mathbb{P}_{r_2} \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\} \subset H^1(\Omega),$$

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

$$\mathcal{X}_\sigma = \{\sigma \in C(\bar{\Omega}) : \sigma|_K \in \mathbb{P}_{r_4} \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\} \subset H^1(\Omega),$$

con  $r_i \geq 1$  ( $i = 2, 3, 4$ ), donde en general  $\mathbb{P}_r$  denota el conjunto de todos los polinomios de grado menor o igual que  $r$ . Además, se denota el conjunto de todos los nodos de  $\mathcal{T}_h$  por  $\mathcal{N}_h = \{a_j\}_{j \in \mathcal{J}}$

y las funciones base estándar para  $\mathcal{X}_m$  por  $\{\varphi_{a_j}\}_{j \in \mathcal{J}}$ .

**3.2.1. Operadores de interpolación.** Se considera el operador de interpolación

$\mathbb{P}_u : H^1(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}_u$ , tal que para todo  $u \in H^1(\Omega)$ ,  $\mathbb{P}_u u \in \mathcal{X}_u$  satisface

$$(\nabla(\mathbb{P}_u u - u), \nabla \bar{u}) + (\mathbb{P}_u u - u, \bar{u}) = 0, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}_u. \quad (18)$$

No es difícil ver que el operador de interpolación  $\mathbb{P}_u$  está bien definido como consecuencia del Teorema de Lax-Milgram. En efecto, considerando la forma bilineal

$$\begin{aligned} a : \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_u &\rightarrow \mathbb{R} \\ [\omega, \bar{u}] &\rightarrow (\omega, \bar{u}) + (\nabla \omega, \nabla \bar{u}), \end{aligned} \quad (19)$$

se tiene que  $a(\cdot, \cdot)$  es continua y coerciva. Además, dado  $u \in H^1(\Omega)$ , el funcional  $f_u : \mathcal{X}_u \rightarrow \mathbb{R}$  definido por  $f_u(\bar{u}) = (u, \bar{u}) + (\nabla u, \nabla \bar{u})$  pertenece a  $(\mathcal{X}_u)'$ . Por lo tanto, el Teorema de Lax-Milgram implica que existe un único elemento en  $\mathcal{X}_u$ , denotado por  $\mathbb{P}_u u$ , tal que  $a(\mathbb{P}_u u, \bar{u}) = f_u(\bar{u})$ , para todo  $\bar{u} \in \mathcal{X}_u$ .

Además, se cumple el siguiente error de interpolación (ver (Brenner, 2007)):

$$\|u - \mathbb{P}_u u\|_{L^2} + h\|u - \mathbb{P}_u u\|_{H^1} \leq Ch^{r_3+1}\|u\|_{H^{r_3+1}}, \quad \forall u \in H^{r_3+1}(\Omega). \quad (20)$$

También se tienen las siguientes propiedades de estabilidad

$$\|\mathbb{P}_u u\|_{H^1} \leq \|u\|_{H^1} \quad \text{y} \quad \|\mathbb{P}_u u\|_{W^{1,6}} \leq C \|u\|_{H^2}. \quad (21)$$

La desigualdad (21)<sub>1</sub> se puede deducir de (18). Tomando  $\bar{u} = \mathbb{P}_u u$  en (18) se obtiene

$$(\nabla \mathbb{P}_u u, \nabla \mathbb{P}_u u) + (\mathbb{P}_u u, \mathbb{P}_u u) - (\nabla u, \nabla \mathbb{P}_u u) - (u, \mathbb{P}_u u) = 0.$$

Aplicando la desigualdad de Hölder se obtiene

$$\|\mathbb{P}_u u\|_{H^1}^2 \leq \|\nabla u\|_{L^2} \|\nabla \mathbb{P}_u u\|_{L^2} + \|u\|_{L^2} \|\mathbb{P}_u u\|_{L^2} = (\|u\|_{L^2}, \|\nabla u\|_{L^2}) \cdot (\|\mathbb{P}_u u\|_{L^2}, \|\nabla \mathbb{P}_u u\|_{L^2})$$

por lo tanto, por la desigualdad de Cauchy-Schwarz se sigue que

$$\|\mathbb{P}_u u\|_{H^1} \leq \|u\|_{H^1}.$$

La desigualdad (21)<sub>2</sub> se puede obtener de (20) usando la desigualdad inversa

$$\|u_h\|_{W^{1,6}} \leq Ch^{-p} \|u_h\|_{H^1} \quad \text{for all } u_h \in \mathcal{X}_u, \quad (22)$$

con  $p = 2/3$  (en el caso 2D) y  $p = 1$  (en el caso 3D), y comparando  $\mathbb{P}_u$  con un interpolador de promedios de tipo Clement o Scott-Zhang (que son estables en  $W^{1,6}$ ) (Brenner, 2007; Süli and Mayers, 2003). Además, se consideran los operadores de interpolación  $\mathbb{P}_m$ ,  $\mathbb{P}_v$  y  $\mathbb{P}_\sigma$  tales que:

$\mathbb{P}_m m_0 \geq 0$  (si  $m_0 \geq 0$ ),  $\mathbb{P}_v v_0 \geq 0$  (si  $v_0 \geq 0$ ) y se tienen las siguientes propiedades de aproximación (ver (Brenner, 2007))

$$\left\{ \begin{array}{l} \|m - \mathbb{P}_m m\|_{L^2} + h\|m - \mathbb{P}_m m\|_{H^1} \leq Kh^2 \|m\|_{H^2}, \quad \forall m \in H^2(\Omega), \\ \|v - \mathbb{P}_v v\|_{L^2} + h\|v - \mathbb{P}_v v\|_{H^1} \leq Kh^{r_2+1} \|v\|_{H^{r_2+1}}, \quad \forall v \in H^{r_2+1}(\Omega), \\ \|\sigma - \mathbb{P}_\sigma \sigma\|_{L^2} + h\|\sigma - \mathbb{P}_\sigma \sigma\|_{H^1} \leq Ch^{r_4+1} \|\sigma\|_{H^{r_4+1}}, \quad \forall \sigma \in \mathbf{H}^{r_4+1}(\Omega), \end{array} \right. \quad (23)$$

y las propiedades de estabilidad

$$\|[\mathbb{P}_m m, \mathbb{P}_v v, \mathbb{P}_\sigma \sigma]\|_{H^1} \leq \|[m, v, \sigma]\|_{H^1}, \quad (24)$$

$$\|[\mathbb{P}_m m, \mathbb{P}_v v, \mathbb{P}_\sigma \sigma]\|_{W^{1,6}} \leq C \|[m, v, \sigma]\|_{H^2}. \quad (25)$$

Ejemplos de operadores de interpolación que satisfacen estas propiedades son los operadores de interpolación nodal (ver (Brenner, 2007; Süli and Mayers, 2003)). Se denota el operador de interpolación nodal por  $I_h : C(\overline{\Omega}) \rightarrow \mathcal{X}_m$ , que se define como:

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

Se introduce el semiproducto interno en  $C(\overline{\Omega})$ , conocido en la literatura como *mass lumping* (que es un producto interno en  $\mathcal{X}_m$ ) y su seminorma inducida (norma en  $\mathcal{X}_m$ ) dados por

$$(u_1, u_2)^h := \int_{\Omega} I_h(u_1 u_2) = \sum_{j \in \mathcal{J}} u_1(a_j) u_2(a_j) \int_{\Omega} \varphi_{a_j}(x) dx, \quad (26)$$

$$|u|_h = \sqrt{(u, u)^h}. \quad (27)$$

En  $\mathcal{X}_m$ , las normas  $|\cdot|_h$  y  $\|\cdot\|_{L^2}$  son uniformemente equivalentes con respecto a  $h$  (ver (Becker et al., 2008)). Además, la siguiente propiedad es válida para todo  $u_1, u_2 \in \mathcal{X}_m$ :

$$|(u_1, u_2)^h - (u_1, u_2)| \leq Ch \|u_1\|_{L^2} \|\nabla u_2\|_{L^2}. \quad (28)$$

**Observación 3.1.** La condición de que  $\mathcal{X}_m$  es generado por elementos finitos  $\mathbb{P}_1$  y el uso del operador mass lumping (basado en (26)), son necesarios para obtener una formulación discreta adecuada para  $m$ , con el fin de garantizar la no negatividad de la solución discreta.

**3.2.2. Definición del esquema UVM $\sigma$ .** Teniendo en cuenta la formulación débil (17), se considera el siguiente esquema numérico de primer orden en el tiempo, lineal y desacoplado (se refiere "esquema UVM $\sigma$ ", debido a las iniciales de las variables correspondientes del sistema).

**Inicialización:** Sea  $[m_h^0, v_h^0, u_h^0, \sigma_h^0] = [\mathbb{P}_m m_0, \mathbb{P}_v v_0, \mathbb{P}_u u_0, \mathbb{P}_\sigma \sigma_0] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ .

**Paso de tiempo  $n$ :** Dado el vector  $[m_h^{n-1}, v_h^{n-1}, u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ , calcular

$[m_h^n, v_h^n, u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  tal que

$$\begin{aligned}
1) \quad & (\delta_t m_h^n, \bar{m})^h + D_m(\nabla m_h^n, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m_h^n, \bar{m})^h = \mu_m([u_h^{n-1}]_+ v_h^{n-1}, \bar{m}), \\
2) \quad & \delta_t v_h^n = -\alpha m_h^n v_h^n, \\
3) \quad & (\delta_t u_h^n, \bar{u}) + D_u(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = (\chi(v_h^n) u_h^{n-1} \sigma_h^{n-1}, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u_h^{n-1} - (u_h^{n-1})^2 - u_h^n v_h^n, \bar{u}), \quad (29) \\
4) \quad & (\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma}) + \alpha(m_h^n \sigma_h^n, \bar{\sigma}) = -\alpha(v_h^n \nabla m_h^n, \bar{\sigma}),
\end{aligned}$$

para todo  $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ , donde, en general, se denota  $\delta_t z_h^n = \frac{z_h^n - z_h^{n-1}}{\Delta t}$  y  $z_+ = \max\{z, 0\} \geq 0$ .

**3.2.3. Positividad y buena postura.** En esta subsección se demuestra que el esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$  está bien puesto y preserva la no negatividad de  $v_h^n$  y  $m_h^n$ . A partir de ahora, se denota en general  $a_- = \min\{a, 0\} \leq 0$ . Para  $u_h^n$  no está claro cómo demostrar la positividad en el esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$ . De hecho, en las simulaciones numéricas reportadas para el esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$  en el Capítulo 4, algunos valores negativos son observados para esta variable discreta.

**(Positividad  $v_h^n$  y  $m_h^n$ )** Sea  $([u_h^n, v_h^n, \sigma_h^n, m_h^n])_{n \in \mathbb{N}}$  la sucesión definida en el esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$ .

Si  $v_h^{n-1}, m_h^{n-1} \geq 0$ , entonces  $v_h^n, m_h^n \geq 0$ .

*Demostración.* Multiplicando (29)<sub>1</sub> por  $\bar{m} = I_h([m_h^n]_-) \in \mathcal{X}_m$  (teniendo en cuenta que  $I_h([m_h^n]_-(x)) =$

$\sum_{j \in \mathcal{J}} [m_h^n]_-(a_j) \varphi_{a_j}(x)$  se tiene que

$$\begin{aligned} (\delta_t m_h^n, I_h([m_h^n]_-))^h + D_m(\nabla m_h^n, \nabla I_h([m_h^n]_-)) \\ + \rho_m(m_h^n, I_h([m_h^n]_-))^h = \mu_m([u_h^{n-1}]_+ v_h^{n-1}, I_h([m_h^n]_-)). \end{aligned} \quad (30)$$

A partir de la definición del operador nodal  $I_h$ , el semiproducto interno  $(\cdot, \cdot)^h$  (dado en (26)), utilizando el hecho de que  $(I_h(m))^2 \leq I_h(m^2)$  para todo  $m \in C(\bar{\Omega})$ , y teniendo en cuenta que  $m_h^{n-1} \geq 0$ , se obtiene que

$$(\delta_t m_h^n, I_h([m_h^n]_-))^h = \frac{1}{\Delta t} \int_{\Omega} I_h([m_h^n]_-^2) dx - \frac{1}{\Delta t} \int_{\Omega} I_h(m_h^{n-1} [m_h^n]_-) dx \geq \frac{1}{\Delta t} \|I_h([m_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \quad (31)$$

y

$$\rho_m(m_h^n, I_h([m_h^n]_-))^h = \rho_m \int_{\Omega} I_h([m_h^n]_-^2) dx \geq \rho_m \|I_h([m_h^n]_-)\|_{L^2}^2. \quad (32)$$

Además, recordando que  $m_h^n = I_h([m_h^n]_+) + I_h([m_h^n]_-)$ , y usando la Proposición 2.5 en (Guillén-González and Gutiérrez-Santacreu, 2019), se tiene

$$\begin{aligned} D_m(\nabla m_h^n, \nabla I_h([m_h^n]_-)) &= D_m(\nabla I_h([m_h^n]_+), \nabla I_h([m_h^n]_-)) + D_m(\nabla I_h([m_h^n]_-), \nabla I_h([m_h^n]_-)) \\ &\geq D_m \|\nabla I_h([m_h^n]_-)\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (33)$$

Entonces, a partir de (30)-(33), utilizando el hecho de que  $v_h^{n-1} \geq 0$ , se llega a

$$\left(\frac{1}{\Delta t} + \rho_m\right) \|I_h([m_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + D_m \|\nabla I_h([m_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \leq \mu_m \int_{\Omega} [u_h^{n-1}]_+ v_h^{n-1} I_h([m_h^n]_-) dx \leq 0,$$

lo que implica que  $[m_h^n]_- = 0$ , y por tanto,  $m_h^n \geq 0$ . Finalmente, a partir de (29)<sub>2</sub> y teniendo en cuenta que  $v_h^{n-1}, m_h^n \geq 0$ , se obtiene

$$(1 + \alpha \Delta t m_h^n) > 0 \text{ y } v_h^n = \frac{1}{(1 + \alpha \Delta t m_h^n)} v_h^{n-1} \geq 0.$$

□

**Observación 3.2.** La dificultad para alcanzar la positividad para  $u_h^n$  en el esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$  proviene del término de difusión no lineal que aparece en la ley de equilibrio para  $u = u(x, t)$  (ver (29)<sub>3</sub>). Sin embargo, aunque no está claro cómo probar la positividad de esta variable discreta, en la Subsección 3.4.2, se muestra la convergencia hacia una solución  $u$  suficientemente regular (y por tanto positiva, ver Teorema 2.2).

**(Buena postura)** Existe una única  $[v_h^n, u_h^n, m_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_\sigma$  solución del esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$ .

*Demostración.* En primer lugar, para demostrar que existe una solución única de  $m_h^n \in \mathcal{X}_m$  de (29)<sub>1</sub>, basta probar la unicidad, dado que (29)<sub>1</sub> es lineal. Con este fin, suponga que existen  $m_{h,1}^n, m_{h,2}^n \in \mathcal{X}_m$  dos posibles soluciones de (29)<sub>1</sub>; entonces, denotando por  $m_h^n = m_{h,1}^n - m_{h,2}^n$  y tomando la di-

ferencia entre las dos ecuaciones de (29)<sub>1</sub> que satisfacen  $m_{h,1}^n$  y  $m_{h,2}^n$ , se obtiene

$$(m_h^n, \bar{m})^h + \Delta t D_m (\nabla m_h^n, \nabla \bar{m}) + \rho_m \Delta t (m_h^n, \bar{m})^h = 0, \quad \forall \bar{m} \in \mathcal{X}_m. \quad (34)$$

Tomando  $\bar{m} = m_h^n$  en (34) y usando la Observación 3.2.1, se tiene que

$$(1 + \rho_m \Delta t) \|m_h^n\|_{L^2}^2 + D_m \Delta t \|\nabla m_h^n\|_{L^2}^2 = 0,$$

lo que implica que  $m_h^n = 0$ , o lo que es lo mismo,  $m_{h,1}^n = m_{h,2}^n$ . Ahora, conociendo  $v_h^{n-1}$  y  $m_h^n$ , está claro que existe una única solución  $v_h^n \in \mathcal{X}_v$  de (29)<sub>2</sub>. Finalmente, dados  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}]$  y conociendo la existencia y unicidad de  $v_h^n \in \mathcal{X}_v$  y  $m_h^n \in \mathcal{X}_m$ , se tiene que existe un único  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  solución de (29)<sub>3,4</sub>. En efecto, suponga que existen dos posibles soluciones de (29)<sub>3,4</sub>,  $[u_{h,1}^n, \sigma_{h,1}^n], [u_{h,2}^n, \sigma_{h,2}^n] \in \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ . Entonces, denotando por  $u_h^n = u_{h,1}^n - u_{h,2}^n$ ,  $\sigma_h^n = \sigma_{h,1}^n - \sigma_{h,2}^n$ , tomando la diferencia entre las dos ecuaciones (29)<sub>3</sub> que satisfacen  $u_{h,1}^n, u_{h,2}^n$ , y haciendo lo mismo para (29)<sub>4</sub> con  $\sigma_{h,1}^n, \sigma_{h,2}^n$ , se obtiene

$$(\sigma_h^n, \bar{\sigma}) + \alpha \Delta t (m_h^n \sigma_h^n, \bar{\sigma}) = 0, \quad \forall \bar{\sigma} \in \mathcal{X}_\sigma, \quad (35)$$

$$(u_h^n, \bar{u}) + D_u \Delta t (\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) + \mu_u \Delta t (u_h^n v_h^n, \bar{u}) = 0, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}_u. \quad (36)$$

Así, tomando  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] = [u_h^n, \sigma_h^n]$  en (35)-(36) y usando el hecho que  $m_h^n, v_h^n \geq 0$  (ver Lema 3.2.3), se puede concluir que  $[u_h^n, \sigma_h^n] = [0, \mathbf{0}]$ , y teniendo en cuenta que (29)<sub>3,4</sub> es un sistema lineal algebraico,

se concluye la existencia y unicidad de  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  solución de (29)<sub>3,4</sub>.  $\square$

### 3.3. Esquema UVMs

En esta sección, se propone un segundo esquema numérico denominado **UVMs** debido a las iniciales correspondientes del sistema. Para el esquema **UVMs** se garantiza la positividad de todas las variables discretas, cuya construcción está motivada por la Definición 2.1, y donde se considera la variable auxiliar  $s = \frac{u}{\phi(v)}$ . La discretización espacial se asume como en el esquema **UVM $\sigma$** ; pero en este caso, en lugar del espacio  $\mathcal{X}_\sigma$ , se considera el espacio para la variable auxiliar  $s$ , denotado por  $\mathcal{X}_s$ , y definido por:

$$\mathcal{X}_s = \{s \in C(\bar{\Omega}) : s|_K \in \mathbb{P}_1 \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\} \subset H^1(\Omega). \quad (37)$$

Esta última restricción es necesaria para garantizar la positividad de la variable discreta  $s_h$ , y por tanto, la positividad  $u_h$ . Además,  $\mathbb{P}_s : H^1(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}_s$  denotará un operador de interpolación tal que  $\mathbb{P}_s s_0 \geq 0$  (si  $s_0 \geq 0$ ).

**Observación 3.3.** Al igual que en el esquema **UVM $\sigma$** , la definición del espacio  $\mathcal{X}_s$  mediante polinomios lineales en cada elemento, y el uso del operador mass lumping en el esquema **UVMs**, serán necesarios para obtener una formulación adecuada para  $s$  con el fin de demostrar la no negatividad de la solución discreta (ver (38)<sub>1</sub> y la Proposición 3.3).

A continuación, se considera el siguiente esquema numérico de primer orden en el tiempo,

lineal y desacoplado (en adelante, esquema **UVMs**).

**Inicialización:** Sea  $[s_h^0, v_h^0, m_h^0] = [\mathbb{P}_s s_0, \mathbb{P}_v v_0, \mathbb{P}_m m_0] \in \mathcal{X}_s \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_m$ .

**Paso del tiempo  $n$ :** Dado el vector  $[s_h^{n-1}, v_h^{n-1}, m_h^{n-1}] \in \mathcal{X}_s \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_m$ , calcular  $[s_h^n, v_h^n, m_h^n] \in \mathcal{X}_s \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_m$  tal que

$$\begin{aligned}
1) \quad & (\phi(v_h^n) \delta_t s_h^n, \bar{s})^h + D_u(\phi(v_h^n) \nabla s_h^n, \nabla \bar{s}) = \frac{\alpha}{D_u} (s_h^{n-1} \phi(v_h^n) \chi(v_h^n) v_h^n m_h^n, \bar{s}) \\
& + \mu_u(s_h^{n-1} \phi(v_h^n), \bar{s}) - \mu_u(s_h^{n-1} s_h^n \phi(v_h^n)^2, \bar{s})^h - \mu_u(s_h^n \phi(v_h^n) v_h^n, \bar{s})^h, \\
2) \quad & \delta_t v_h^n = -\alpha m_h^n v_h^n, \\
3) \quad & (\delta_t m_h^n, \bar{m})^h + D_m(\nabla m_h^n, \nabla \bar{m}) + \rho_m(m_h^n, \bar{m})^h = \mu_m(s_h^{n-1} \phi(v_h^{n-1}) v_h^{n-1}, \bar{m}),
\end{aligned} \tag{38}$$

para todo  $[\bar{s}, \bar{v}, \bar{m}] \in \mathcal{X}_s \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_m$ . En general, se denota  $\delta_t z_h^n = \frac{z_h^n - z_h^{n-1}}{\Delta t}$ , y el semiproducto interno  $(\cdot, \cdot)^h$  ha sido definido en (26). Como en la Definición 2.1,  $\phi(v) = \exp(\frac{1}{D_u} \int_0^v \chi(v') dv')$ . Note que, se puede recuperar  $u_h^n$  *a posteriori*, a partir de la relación  $u_h^n = \phi(v_h^n) s_h^n$ .

El esquema numérico **UVMs** está bien puesto y preserva la positividad de todas las variables. Este es el contenido de la siguiente proposición.

**(Buena postura y positividad del esquema UVMs)** Existe solución única  $[s_h^n, v_h^n, m_h^n] \in \mathcal{X}_s \times \mathcal{X}_v \times \mathcal{X}_m$  del esquema **UVMs**. Además, si  $s_h^{n-1}, v_h^{n-1}, m_h^{n-1} \geq 0$ , entonces  $s_h^n, v_h^n, m_h^n \geq 0$ .

*Demostración.* Primero se prueba la positividad de las posibles soluciones de (38). Teniendo en cuenta que  $\mu_m(s_h^{n-1}\phi(v_h^{n-1})v_h^{n-1}, I_h([m_h^n]_-)) \leq 0$  (puesto que  $s_h^{n-1}, v_h^{n-1} \geq 0$  y  $\phi(v) \geq 1$  para todo  $v \geq 0$ ), siguiendo la demostración del Lema 3.2.3, se obtiene  $m_h^n \geq 0$ . En consecuencia,  $v_h^n \geq 0$  debido a que

$$(1 + \alpha\Delta t m_h^n) > 0 \text{ y } v_h^n = \frac{1}{(1 + \alpha\Delta t m_h^n)} v_h^{n-1} \geq 0.$$

Ahora, multiplicando (38)<sub>1</sub> por  $\bar{s} = I_h([s_h^n]_-) \in \mathcal{X}_s$  se obtiene que

$$\begin{aligned} (\phi(v_h^n)\delta_t s_h^n, I_h([s_h^n]_-))^h + D_u(\phi(v_h^n)\nabla s_h^n, \nabla I_h([s_h^n]_-)) &= \frac{\alpha}{D_u}(s_h^{n-1}\phi(v_h^n)\chi(v_h^n)v_h^n m_h^n, I_h([s_h^n]_-)) \\ + \mu_u(s_h^{n-1}\phi(v_h^n), I_h([s_h^n]_-)) - \mu_u(s_h^{n-1}s_h^n\phi(v_h^n)^2, I_h([s_h^n]_-))^h &- \mu_u(s_h^n\phi(v_h^n)v_h^n, I_h([s_h^n]_-))^h. \end{aligned} \quad (39)$$

De la definición del operador de interpolación nodal  $I_h$ , el semiproducto interno  $(\cdot, \cdot)^h$  (dado en (26)), usando el hecho que  $(I_h(s))^2 \leq I_h(s^2)$  para todo  $s \in C(\bar{\Omega})$ , y tomando en cuenta que  $s_h^{n-1} \geq 0$  y  $\phi(v_h^n) \geq 1$  (puesto que  $v_h^n \geq 0$ ), se tiene que

$$\begin{aligned} (\phi(v_h^n)\delta_t s_h^n, I_h([s_h^n]_-))^h &= \frac{1}{\Delta t} \int_{\Omega} I_h(\phi(v_h^n)[s_h^n]_-^2) dx - \frac{1}{\Delta t} \int_{\Omega} I_h(\phi(v_h^n)s_h^{n-1}[s_h^n]_-) dx \\ &\geq \frac{1}{\Delta t} \|I_h(\sqrt{\phi(v_h^n)[s_h^n]_-})\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (40)$$

Además, recordando que  $s_h^n = I_h([s_h^n]_+) + I_h([s_h^n]_-)$  y usando Proposición 2.5 de (Guillén-González

and Gutiérrez-Santacreu, 2019), se obtiene

$$\begin{aligned} D_u(\nabla s_h^n, \nabla I_h([s_h^n]_-)) &= D_u(\nabla I_h([s_h^n]_+), \nabla I_h([s_h^n]_-)) + D_u(\nabla I_h([s_h^n]_-), \nabla I_h([s_h^n]_-)) \\ &\geq D_u \|\nabla I_h([s_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \end{aligned} \quad (41)$$

y, como  $\phi(v_h^n) \geq 1$ , se puede concluir

$$D_u(\phi(v_h^n) \nabla s_h^n, \nabla I_h([s_h^n]_-)) \geq D_u \|\nabla I_h([s_h^n]_-)\|_{L^2}^2. \quad (42)$$

Por otra parte, usando el hecho que  $s_h^{n-1}, \phi(v_h^n), \chi(v_h^n), v_h^n, m_h^n \geq 0$ , se obtiene

$$\frac{\alpha}{D_u} (s_h^{n-1} \phi(v_h^n) \chi(v_h^n) v_h^n m_h^n, I_h([s_h^n]_-)) + \mu_u (s_h^{n-1} \phi(v_h^n), I_h([s_h^n]_-)) \leq 0, \quad (43)$$

$$-\mu_u (s_h^{n-1} s_h^n \phi(v_h^n)^2, I_h([s_h^n]_-))^h = -\mu_u \int_{\Omega} I_h(s_h^{n-1} \phi(v_h^n)^2 ([s_h^n]_-)^2) \leq 0, \quad (44)$$

$$-\mu_u (s_h^n \phi(v_h^n) v_h^n, I_h([s_h^n]_-))^h = -\mu_u \int_{\Omega} I_h(\phi(v_h^n) v_h^n ([s_h^n]_-)^2) \leq 0. \quad (45)$$

Entonces, de (39)-(45), se llega a

$$\frac{1}{\Delta t} \|I_h(\sqrt{\phi(v_h^n)}[s_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + \|\nabla I_h([s_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \leq 0,$$

lo cual implica que  $[s_h^n]_- = 0$ , y en consecuencia  $s_h^n \geq 0$ .

Ahora se prueba la buena postura. En primer lugar, dados  $s_h^{n-1}, v_h^{n-1}, m_h^{n-1}$ , la existencia y unicidad de  $m_h^n \in \mathcal{X}_m$  solución de (38)<sub>3</sub> se puede probar como en la Proposición 3.2.3; y conociendo  $v_h^{n-1}$  y  $m_h^n$ , está claro que existe una única solución  $v_h^n \in \mathcal{X}_v$  de (38)<sub>2</sub>. Finalmente, dados  $s_h^{n-1}, m_h^{n-1}$  y conociendo la existencia y unicidad de  $[m_h^n, v_h^n] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_v$ , se tiene que existe una única solución  $s_h^n \in \mathcal{X}_s$  de (38)<sub>1</sub>. De hecho, suponga que existen  $s_{h,1}^n, s_{h,2}^n \in \mathcal{X}_s$  dos soluciones de (38)<sub>1</sub>. Entonces, denotando por  $s_h^n = s_{h,1}^n - s_{h,2}^n$ , tomando la diferencia entre las dos ecuaciones (38)<sub>1</sub> que satisface  $s_{h,1}^n$  y  $s_{h,2}^n$ , se obtiene

$$\frac{1}{\Delta t} (\phi(v_h^n) s_h^n, \bar{s})^h + D_u(\phi(v_h^n) \nabla s_h^n, \nabla \bar{s}) = -\mu_u(s_h^{n-1} s_h^n \phi(v_h^n)^2, \bar{s})^h - \mu_u(s_h^n \phi(v_h^n) v_h^n, \bar{s})^h, \forall \bar{s} \in \mathcal{X}_s. \quad (46)$$

Tomando  $\bar{s} = s_h^n$  en (46), recordando que  $\phi(v_h^n) \geq 1$ ,  $v_h^n, s_h^{n-1}$ , y usando la Observación 3.2.1 para  $\mathcal{X}_s$  en lugar de  $\mathcal{X}_m$ , se obtiene

$$\|s_h^n\|_{L^2}^2 + \Delta t D_u \|\nabla s_h^n\|_{L^2}^2 \leq 0, \quad (47)$$

lo cual implica que  $s_h^n = 0$ , esto es,  $s_{h,1}^n = s_{h,2}^n$ . □

**Observación 3.4. (Positividad de  $u_h^n$ )** Nótese que, teniendo en cuenta que  $s_h^n \geq 0$  y  $\phi(v_h^n) \geq 1$  (debido a que  $v_h^n \geq 0$ ), se deduce que  $u_h^n \geq 0$ .

### 3.4. Estimaciones uniformes y convergencia

Esta sección se centra en la obtención de algunas estimaciones uniformes (independientes de los parámetros discretos  $(k, h)$ ) para las soluciones de (29), las cuales serán utilizadas en el análisis de convergencia. Con este objetivo, se formula la siguiente hipótesis inductiva: *Existe una constante positiva  $K > 0$ , independiente de  $n$ , tal que*

$$\| [u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} \leq K, \quad \forall n \geq 1. \quad (48)$$

Después de llevado a cabo el análisis de convergencia, se verifica la validez de (48) siguiendo un procedimiento inductivo. Las hipótesis inductivas han sido consideradas por varios autores en el análisis de convergencia de esquemas numéricos asociados a EDP no lineales (ver, por ejemplo, (Duarte-Rodríguez et al., 2021; Zhang et al., 2016) y algunas referencias en ellas). Sin embargo, cabe destacar que la hipótesis inductiva (48) incluye espacios menos restrictivos que en los trabajos anteriormente mencionados. De hecho, en (Zhang et al., 2016) los autores utilizan una hipótesis inductiva del tipo  $\| \sigma_h^n \|_{W^{1,\infty}} \leq K$  para tratar un esquema numérico de aproximación de un sistema Keller-Segel en dominios bidimensionales; y recientemente, en (Duarte-Rodríguez et al., 2021), los autores asumen una hipótesis inductiva del tipo  $\| [\sigma_h^{n-1}, c_h^{n-1}] \|_{H^1} \leq K$  para llevar un análisis de convergencia de un sistema de quimiotaxis-Navier-Stokes en dominios tridimensionales y  $\| \sigma_h^{n-1} \|_{H^1} \leq K$  en dominios bidimensionales.

Además, utilizando el siguiente Lema de Gronwall discreto:

((?, p. 369)) Asuma que  $\Delta t > 0$  y  $B, b^k, d^k, g^k, h^k \geq 0$  satisfacen

$$d^{k+1} + \Delta t \sum_{i=0}^k b^{i+1} \leq \Delta t \sum_{i=0}^k g^i d^i + \Delta t \sum_{i=0}^k h^i + B, \quad \forall k \geq 0.$$

Entonces

$$d^{k+1} + \Delta t \sum_{i=0}^k b^{i+1} \leq \exp\left(\Delta t \sum_{i=0}^k g^i\right) \left(\Delta t \sum_{i=0}^k h^i + B\right), \quad \forall k \geq 0.$$

**3.4.1. Estimaciones uniformes.** Para desarrollar el análisis de convergencia, se necesitan algunas estimaciones uniformes (en normas débiles y fuertes) para las variables discretas  $v_h^n$  y  $m_h^n$ ; se trata de estimaciones naturales procedentes del mismo análisis del problema continuo. **(Estimación para  $v_h^n$ )** Si  $v_h^n$  es solución de (29)<sub>2</sub>, entonces

$$\|v_h^n\|_{L^\infty} \leq K_0 \quad \forall n \geq 0.$$

*Demostración.* De (29)<sub>2</sub>, teniendo en cuenta que  $m_h^n, v_h^n \geq 0$  (ver Lema 3.2.3), se tiene que  $v_h^n - v_h^{n-1} \leq 0$ , y sumando de  $n = 1$  a  $n = r$ , se llega a

$$v_h^r \leq v_h^0 \quad \forall r \geq 1,$$

de donde se deduce que  $\sup_{\Omega} v_h^n \leq \sup_{\Omega} v_h^0 := K_0$  para todo  $n \geq 0$ .  $\square$

**(Estimación débil para  $m_h^n$ )** Asumiendo la hipótesis inductiva (48), si  $m_h^n$  es solución de (29)<sub>1</sub>, entonces  $m_h^n$  es acotada en  $l^\infty(L^2) \cap l^2(H^1)$ .

*Demostración.* Multiplicando (29)<sub>1</sub> por  $\bar{m} = m_h^n$ , usando las desigualdades de Hölder y Young, teniendo en cuenta la Observación 3.2.1, el Lema 3.4.1 y usando el hecho de que  $\|z_+\|_{L^2} \leq \|z\|_{L^2}$  y la hipótesis inductiva (48), se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \delta_t \|m_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t m_h^n\|_{L^2}^2 + D_m \|\nabla m_h^n\|_{L^2}^2 + \rho_m \|m_h^n\|_{L^2}^2 &\leq \mu_m \|[u_h^{n-1}]_+\|_{L^2} \|v_h^{n-1}\|_{L^\infty} \|m_h^n\|_{L^2} \\ &\leq \frac{\rho_m}{2} \|m_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{C \mu_m^2}{\rho_m} \|u_h^{n-1}\|_{L^2}^2 \|v_h^{n-1}\|_{L^\infty}^2 \leq \frac{\rho_m}{2} \|m_h^n\|_{L^2}^2 + C. \end{aligned} \quad (49)$$

Entonces, multiplicando (49) por  $2\Delta t$  y denotando  $\lambda_m = \min\{D_m, \rho_m\}$ , se llega a

$$\|m_h^n\|_{L^2}^2 - \|m_h^{n-1}\|_{L^2}^2 + \Delta t \lambda_m \|m_h^n\|_{H^1}^2 \leq \Delta t C,$$

y sumando desde  $n = 1$  a  $n = r$  se concluye el resultado.  $\square$

Ahora, en el siguiente lema, se prueba una estimación uniforme fuerte para  $m_h^n$ , que también será necesaria en el análisis de convergencia.

**(Estimación uniforme fuerte para  $m_h^n$ )** Asuma la hipótesis inductiva (48). Si  $m_h^n$  es solu-

ción de (29)<sub>1</sub>, entonces se tiene la siguiente estimación

$$\|m_h^n\|_{H^1}^2 + \Delta t \sum_{k=1}^n \|\delta_t m_h^k\|_{L^2}^2 \leq C, \quad \forall n \geq 1, \quad (50)$$

con la constante  $C > 0$  dependiendo de los datos  $(\mu_m, D_m, \rho_m, m_0, v_0, T, K)$ , pero independiente de  $(\Delta t, h)$  y  $n$ .

*Demostración.* Multiplicando (29)<sub>1</sub> por  $\bar{m} = \delta_t m_h^n \in \mathcal{X}_m$  y procediendo como en (49) se obtiene

$$\frac{\lambda_m}{2} \delta_t \|m_h^n\|_{H^1}^2 + \frac{\Delta t \lambda_m}{2} \|\delta_t m_h^n\|_{H^1}^2 + \|\delta_t m_h^n\|_{L^2}^2 \leq \frac{1}{2} \|\delta_t m_h^n\|_{L^2}^2 + C. \quad (51)$$

Entonces, multiplicando (51) por  $\Delta t$  y sumando desde  $n = 1$  a  $n = r$ , se concluye (50).  $\square$

### 3.4.2. Estimaciones de error en normas débiles.

En esta sección se derivan estimaciones de error para cualquier solución  $[m_h^n, v_h^n, u_h^n, \sigma_h^n]$  del esquema  $\mathbf{UVM}\sigma$ , con respecto a una solución suficientemente suave  $[m, v, u, \sigma]$  de (17). Se denota por  $C$  a diferentes constantes positivas posiblemente dependientes de la solución continua  $(m, v, u, \sigma = \nabla v)$ , pero independientes de los parámetros discretos  $(k, h)$  y del paso del tiempo  $n$ .

Comenzamos estableciendo la siguiente notación para los errores en el tiempo  $t = t_n$ :  $e_m^n = m^n - m_h^n$ ,  $e_v^n = v^n - v_h^n$ ,  $e_u^n = u^n - u_h^n$  y  $e_\sigma^n = \sigma^n - \sigma_h^n$ , donde, en general,  $z^n$  denota el valor de  $z$  en el tiempo  $t_n$ .

Tomando la diferencia entre el esquema (29) y (17) en  $t = t_n$  se obtiene que  $[e_m^n, e_v^n, e_u^n, e_\sigma^n]$  satisface:

$$\begin{aligned}
(\delta_t e_m^n, \bar{m}) + D_m(\nabla e_m^n, \nabla \bar{m}) + \rho_m(e_m^n, \bar{m}) &= (\omega_m^n, \bar{m}) + (\delta_t m_h^n + \rho_m m_h^n, \bar{m})^h - (\delta_t m_h^n + \rho_m m_h^n, \bar{m}) \\
&+ \mu_m((u^n - u^{n-1})v^n + u^{n-1}(v^n - v^{n-1}) + ([u^{n-1}]_+ - [u_h^{n-1}]_+)v_h^{n-1} + u^{n-1}e_v^{n-1}, \bar{m}), \quad (52)
\end{aligned}$$

$$\delta_t e_v^n = -\alpha m^n e_v^n - \alpha v_h^n e_m^n + \omega_v^n, \quad (53)$$

$$\begin{aligned}
(\delta_t e_u^n, \bar{u}) + D_u(\nabla e_u^n, \nabla \bar{u}) &= (\omega_u^n, \bar{u}) + (\chi(v^n)[(u^n - u^{n-1})\sigma^n + u^{n-1}(\sigma^n - \sigma^{n-1})], \nabla \bar{u}) \\
&+ ((\chi(v^n) - \chi(v_h^n))u^{n-1}\sigma^{n-1} + \chi(v_h^n)u^{n-1}e_\sigma^{n-1} + \chi(v_h^n)e_u^{n-1}\sigma_h^{n-1}, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u^n - u^{n-1} + e_u^{n-1}, \bar{u}) \\
&- \mu_u((u^n)^2 - (u^{n-1})^2 + e_u^{n-1}(u^{n-1} + u_h^{n-1}), \bar{u}) - \mu_u(e_u^n v_h^n + u^n e_v^n, \bar{u}), \quad (54)
\end{aligned}$$

$$(\delta_t e_\sigma^n, \bar{\sigma}) = (\omega_\sigma^n, \bar{\sigma}) - \alpha(m_h^n e_\sigma^n, \bar{\sigma}) - \alpha(\sigma^n e_m^n, \bar{\sigma}) - \alpha(v_h^n \nabla e_m^n, \bar{\sigma}) - \alpha(e_v^n \nabla m^n, \bar{\sigma}), \quad (55)$$

para todo  $[\bar{m}, \bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X}_m \times \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ , donde  $\omega_m^n, \omega_v^n, \omega_u^n, \omega_\sigma^n$  denotando por  $\omega_m^n = \delta_t m^n - (\partial_t m)^n$ , y análogamente las demás.

Con la ayuda de los operadores de interpolación  $\mathbb{P}_m, \mathbb{P}_v, \mathbb{P}_u$  y  $\mathbb{P}_\sigma$  definidos en la Subsección 3.2.1, se descompone los errores totales  $e_m^n, e_v^n, e_u^n$  y  $e_\sigma^n$  como la suma de errores de interpolación y

errores completamente discretos de la siguiente manera:

$$e_m^n = (m^n - \mathbb{P}_m m^n) + (\mathbb{P}_m m^n - m_h^n) = \theta_m^n + \xi_m^n, \quad (56)$$

$$e_v^n = (v^n - \mathbb{P}_v v^n) + (\mathbb{P}_v v^n - v_h^n) = \theta_v^n + \xi_v^n, \quad (57)$$

$$e_u^n = (u^n - \mathbb{P}_u u^n) + (\mathbb{P}_u u^n - u_h^n) = \theta_u^n + \xi_u^n, \quad (58)$$

$$e_\sigma^n = (\sigma^n - \mathbb{P}_\sigma \sigma^n) + (\mathbb{P}_\sigma \sigma^n - \sigma_h^n) = \theta_\sigma^n + \xi_\sigma^n, \quad (59)$$

donde, en general,  $\theta_z^n$  y  $\xi_z^n$  denotan los errores de interpolación y discretos (para la variable  $z$ ), respectivamente. Entonces, teniendo en cuenta (52)-(55), (56)-(59) y la definición de los operadores de interpolación dada en el Subsección 3.2.1, se obtiene

$$\begin{aligned} & (\delta_t \xi_m^n, \bar{m}) + D_m(\nabla \xi_m^n, \nabla \bar{m}) + \rho_m(\xi_m^n, \bar{m}) = (\omega_m^n - \delta_t \theta_m^n, \bar{m}) + (\delta_t m_h^n, \bar{m})^h - (\delta_t m_h^n, \bar{m}) \\ & + \rho_m(m_h^n, \bar{m})^h - \rho_m(m_h^n, \bar{m}) - D_m(\nabla \theta_m^n, \nabla \bar{m}) - \rho_m(\theta_m^n, \bar{m}) + \mu_m((u^n - u^{n-1})v^n, \bar{m}) \\ & + \mu_m(u^{n-1}(v^n - v^{n-1}) + ([u^{n-1}]_+ - [u_h^{n-1}]_+)v_h^{n-1} + u^{n-1}(\xi_v^{n-1} + \theta_v^{n-1}), \bar{m}), \end{aligned} \quad (60)$$

$$\delta_t \xi_v^n = \omega_v^n - \delta_t \theta_v^n - \alpha m^n (\xi_v^n + \theta_v^n) - \alpha v_h^n (\xi_m^n + \theta_m^n), \quad (61)$$

$$\begin{aligned}
(\delta_t \xi_u^n, \bar{u}) + D_u(\nabla \xi_u^n, \nabla \bar{u}) &= (\omega_u^n - \delta_t \theta_u^n, \bar{u}) + D_u(\theta_u^n, \bar{u}) + (\chi(v^n)(u^n - u^{n-1})\sigma^n, \nabla \bar{u}) \\
&+ (\chi(v^n)u^{n-1}(\sigma^n - \sigma^{n-1}) + (\chi(v^n) - \chi(v_h^n))u^{n-1}\sigma^{n-1} + \chi(v_h^n)u^{n-1}(\xi_\sigma^{n-1} + \theta_\sigma^{n-1}), \nabla \bar{u}) \\
&+ (\chi(v_h^n)(\xi_u^{n-1} + \theta_u^{n-1})\sigma_h^{n-1}, \nabla \bar{u}) + \mu_u(u^n - u^{n-1} + \xi_u^{n-1} + \theta_u^{n-1}, \bar{u}) \\
&- \mu_u((u^n)^2 - (u^{n-1})^2 + (\xi_u^{n-1} + \theta_u^{n-1})(u^{n-1} + u_h^{n-1}) + (\xi_u^n + \theta_u^n)v_h^n + u^n(\xi_v^n + \theta_v^n), \bar{u}) \quad (62)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
(\delta_t \xi_\sigma^n, \bar{\sigma}) &= (\omega_\sigma^n, \bar{\sigma}) - (\delta_t \theta_\sigma^n, \bar{\sigma}) - \alpha(m_h^n(\xi_\sigma^n + \theta_\sigma^n), \bar{\sigma}) \\
&- \alpha(\sigma^n(\xi_m^n + \theta_m^n) + v_h^n(\nabla \xi_m^n + \nabla \theta_m^n) + (\xi_v^n + \theta_v^n)\nabla m^n, \bar{\sigma}). \quad (63)
\end{aligned}$$

### 1. Estimación de error para $m$

Tomando  $\bar{m} = \xi_m^n$  en (60) se obtiene

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \delta_t \|\xi_m^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t \xi_m^n\|_{L^2}^2 + \lambda_m \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 &\leq (\omega_m^n, \xi_m^n) - (\delta_t \theta_m^n, \xi_m^n) + (\delta_t m_h^n, \xi_m^n)^h - (\delta_t m_h^n, \xi_m^n) \\
&+ \rho_m(m_h^n, \xi_m^n)^h - \rho_m(m_h^n, \xi_m^n) - D_m(\nabla \theta_m^n, \nabla \xi_m^n) - \rho_m(\theta_m^n, \xi_m^n) + \mu_m((u^n - u^{n-1})v^n, \xi_m^n) \\
&+ \mu_m(u^{n-1}(v^n - v^{n-1}) + ([u^{n-1}]_+ - [u_h^{n-1}]_+)v_h^{n-1} + u^{n-1}(\xi_v^{n-1} + \theta_v^{n-1}), \xi_m^n) = \sum_{k=1}^{10} I_k, \quad (64)
\end{aligned}$$

(recuerde que  $\lambda_m = \min\{D_m, \rho_m\}$ ). Entonces, usando las desigualdades de Hölder y Young, (20) y

(23)<sub>1,2</sub>, los términos del lado derecho de (64) se acotan de la siguiente manera:

$$I_1 \leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{C}{\lambda_m} \|\omega_m^n\|_{(H^1)'}^2 \leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{C\Delta t}{\lambda_m} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\partial_t m(t)\|_{(H^1)'}^2 dt, \quad (65)$$

$$\begin{aligned}
I_2 &\leq \|\xi_m^n\|_{L^2} \|(\mathcal{I} - \mathbb{P}_m) \delta_t m^n\|_{L^2} \leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{Ch^4}{\lambda_m} \|\delta_t m^n\|_{H^2}^2 \\
&\leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{Ch^4}{\lambda_m \Delta t} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\partial_t m(t)\|_{H^2}^2 dt,
\end{aligned} \tag{66}$$

$$\begin{aligned}
I_7 + I_8 &\leq D_m \|\nabla \theta_m^n\|_{L^2} \|\nabla \xi_m^n\|_{L^2} + \rho_m \|\theta_m^n\|_{L^2} \|\xi_m^n\|_{L^2} \\
&\leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{C}{\lambda_m} (D_m^2 h^2 + \rho_m^2 h^4) \|m^n\|_{H^2}^2,
\end{aligned} \tag{67}$$

$$\begin{aligned}
I_9 + I_{10} &\leq \mu_m \| [u^n - u^{n-1}, v^n - v^{n-1}] \|_{(H^1)'} \| [v^n, u^{n-1}] \|_{L^\infty} \|\xi_m^n\|_{H^1} \\
&\quad + \mu_m \| [\xi_u^{n-1}, \theta_u^{n-1}, \xi_v^{n-1}, \theta_v^{n-1}] \|_{L^2} \| [u^{n-1}, v_h^{n-1}] \|_{L^\infty} \|\xi_m^n\|_{L^2} \\
&\leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{C\mu_m^2}{\lambda_m} (\| [u^n - u^{n-1}, v^n - v^{n-1}] \|_{(H^1)'}^2 + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \|\xi_v^{n-1}\|_{L^2}^2) \| [v^n, u^{n-1}, v_h^{n-1}] \|_{L^\infty}^2 \\
&\quad + \frac{C\mu_m^2}{\lambda_m} (h^{2(r_2+1)} \|v^{n-1}\|_{H^{r_2+1}}^2 + h^{2(r_3+1)} \|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2) \| [v^n, u^{n-1}, v_h^{n-1}] \|_{L^\infty}^2.
\end{aligned} \tag{68}$$

Además, teniendo en cuenta la propiedad (28), se obtiene

$$\begin{aligned}
I_3 + I_4 + I_5 + I_6 &\leq Ch \|\delta_t m_h^n\|_{L^2} \|\nabla \xi_m^n\|_{L^2} + C\rho_m h \|m_h^n\|_{L^2} \|\nabla \xi_m^n\|_{L^2} \\
&\leq \frac{\lambda_m}{10} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 + \frac{C}{\lambda_m} h^2 (\|\delta_t m_h^n\|_{L^2}^2 + \rho_m^2 \|m_h^n\|_{L^2}^2).
\end{aligned} \tag{69}$$

Por lo tanto, de (64)-(69), se llega a

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_m^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t \xi_m^n\|_{L^2}^2 + \frac{\lambda_m}{2} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 \leq C \int_{t_{n-1}}^{t_n} \left( \frac{h^4}{\Delta t} \|\partial_t m(t)\|_{H^2}^2 + \Delta t \|\partial_{tt} m(t)\|_{(H^1)'}^2 \right) dt \\
& + C(\|u^n - u^{n-1}\|_{(H^1)'}^2 + \|v^n - v^{n-1}\|_{(H^1)'}^2 + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \|\xi_v^{n-1}\|_{L^2}^2) \|[v^n, u^{n-1}, v_h^{n-1}]\|_{L^\infty}^2 \\
& + C(h^{2(r_2+1)} \|v^{n-1}\|_{H^{r_2+1}}^2 + h^{2(r_3+1)} \|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2) \|[v^n, u^{n-1}, v_h^{n-1}]\|_{L^\infty}^2 \\
& + C(h^2 + h^4) \|m^n\|_{H^2}^2 + Ch^2 (\|\delta_t m_h^n\|_{L^2}^2 + \|m_h^n\|_{L^2}^2). \tag{70}
\end{aligned}$$

### 2. Estimación de error para $v$

Multiplicando (61) por  $\xi_v^n \in \mathcal{X}_v$  y usando las desigualdades de Hölder y Young y (23)<sub>1,2</sub>, se tiene que

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t \xi_v^n\|_{L^2}^2 + \alpha \int_{\Omega} m^n (\xi_v^n)^2 dx = (\omega_v^n - \delta_t \theta_v^n - \alpha m^n \theta_v^n - \alpha v_h^n (\xi_m^n + \theta_m^n), \xi_v^n) \\
& \leq (\|\omega_v^n\|_{L^2} + \|\delta_t \theta_v^n\|_{L^2} + \alpha \|[m^n, v_h^n]\|_{L^\infty} (\|\theta_v^n\|_{L^2} + \|\xi_m^n\|_{L^2} + \|\theta_m^n\|_{L^2})) \|\xi_v^n\|_{L^2} \\
& \leq C \|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + C(\|\omega_v^n\|_{L^2}^2 + \|\delta_t \theta_v^n\|_{L^2}^2 + \alpha^2 \|[m^n, v_h^n]\|_{L^\infty}^2 (\|\theta_v^n\|_{L^2}^2 + \|\xi_m^n\|_{L^2}^2 + \|\theta_m^n\|_{L^2}^2)) \\
& \leq C \|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + C \int_{t_{n-1}}^{t_n} \left( \frac{h^{2(r_2+1)}}{\Delta t} \|\partial_t v(t)\|_{H^{r_2+1}}^2 + \Delta t \|\partial_{tt} v(t)\|_{L^2}^2 \right) dt + C \|[m^n, v_h^n]\|_{L^\infty}^2 \|\xi_m^n\|_{L^2}^2 \\
& + C \|[m^n, v_h^n]\|_{L^\infty}^2 (h^{2(r_2+1)} \|v^n\|_{H^{r_2+1}}^2 + h^4 \|m^n\|_{H^2}^2). \tag{71}
\end{aligned}$$

### 3. Estimación de error para $u$

Tomando  $\bar{u} = \xi_u^n$  en (62), se obtiene

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + D_u \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \mu_u \int_{\Omega} v_h^n (\xi_u^n)^2 dx = (\omega_u^n - \delta_t \theta_u^n + D_u \theta_u^n, \xi_u^n) \\
& + (\chi(v^n)(u^n - u^{n-1})\sigma^n + \chi(v^n)u^{n-1}(\sigma^n - \sigma^{n-1}) + (\chi(v^n) - \chi(v_h^n))u^{n-1}\sigma^{n-1}, \nabla \xi_u^n) \\
& + (\chi(v_h^n)u^{n-1}(\xi_{\sigma}^{n-1} + \theta_{\sigma}^{n-1}), \nabla \xi_u^n) + (\chi(v_h^n)(\xi_u^{n-1} + \theta_u^{n-1})\sigma_h^{n-1}, \nabla \xi_u^n) \\
& + \mu_u (u^n - u^{n-1} + \xi_u^{n-1} + \theta_u^{n-1}, \xi_u^n) - \mu_u ((u^n)^2 - (u^{n-1})^2 + (\xi_u^{n-1} + \theta_u^{n-1})(u^{n-1} + u_h^{n-1}), \xi_u^n) \\
& - \mu_u (\theta_u^n v_h^n + u^n (\xi_v^n + \theta_v^n), \xi_u^n) = \sum_{k=1}^7 J_k. \tag{72}
\end{aligned}$$

Entonces, usando las desigualdades de Hölder y Young, (20) y (23)<sub>2,3</sub>, los términos en el lado derecho de (72) son acotados de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
J_1 & \leq C \|\xi_u^n\|_{H^1} \|\omega_u^n\|_{(H^1)'} + C \|\xi_u^n\|_{L^2} (D_u \|\theta_u^n\|_{L^2} + \|\delta_t \theta_u^n\|_{L^2}) \\
& \leq \frac{D_u}{8} \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{C}{D_u} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \left[ \Delta t \|\partial_{tt} u(t)\|_{(H^1)'}^2 + \frac{h^{2(r_3+1)}}{\Delta t} \|\partial_t u(t)\|_{H^{r_3+1}}^2 \right] dt \\
& \quad + CD_u h^{2(r_3+1)} \|u^n\|_{H^{r_3+1}}^2 + CD_u \|\xi_u^n\|_{L^2}^2, \tag{73}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
J_2 + J_3 & \leq \frac{D_u}{8} \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{C}{D_u} \|[u^n - u^{n-1}, \sigma^n - \sigma^{n-1}]\|_{L^2}^2 \|[\sigma^n, u^{n-1}]\|_{L^\infty}^2 \|\chi(v^n)\|_{L^\infty}^2 \\
& \quad + \frac{C}{D_u} (\|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + \|\xi_{\sigma}^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_2+1)} \|v^n\|_{H^{r_2+1}}^2 + h^{2(r_4+1)} \|\sigma^{n-1}\|_{H^{r_4+1}}^2) \|u^{n-1}\|_{L^\infty}^2 \|[\chi(v_h^n), \sigma^{n-1}]\|_{L^\infty}^2, \tag{74}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
J_5 + J_7 &\leq C\|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + C\mu_u^2(\|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_3+1)}\|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2 + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2) \\
&\quad + C\mu_u^2\|[v_h^n, u^n]\|_{L^\infty}^2 (h^{2(r_3+1)}\|u^n\|_{H^{r_3+1}}^2 + \|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + h^{2(r_2+1)}\|v^n\|_{H^{r_2+1}}^2). \tag{75}
\end{aligned}$$

Además, utilizando las desigualdades de interpolación

$$\|u\|_{L^4} \leq C\|u\|_{L^2}^{1/4}\|u\|_{H^1}^{3/4} \quad \text{y} \quad \|u\|_{L^3} \leq \|u\|_{L^2}^{1/2}\|u\|_{L^6}^{1/2} \quad \text{para todo } u \in H^1(\Omega),$$

así como las desigualdades de Hölder y Young, (20), (21)<sub>2</sub> y (25), se obtiene que

$$\begin{aligned}
J_4 &= (\chi(v_h^n)\xi_u^{n-1}\sigma_h^{n-1}, \nabla\xi_u^n) - (\chi(v_h^n)\theta_u^{n-1}\xi_\sigma^{n-1}, \nabla\xi_u^n) + (\chi(v_h^n)\theta_u^{n-1}\mathbb{P}_\sigma\sigma^{n-1}, \nabla\xi_u^n) \\
&\leq C(\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^{1/4}\|\xi_u^{n-1}\|_{H^1}^{3/4}\|\sigma_h^{n-1}\|_{L^4} + \|\xi_\sigma^{n-1}\|_{L^2}\|\theta_u^{n-1}\|_{L^\infty})\|\nabla\xi_u^n\|_{L^2}\|\chi(v_h^n)\|_{L^\infty} \\
&\quad + C\|\mathbb{P}_\sigma\sigma^{n-1}\|_{L^\infty}\|\theta_u^{n-1}\|_{L^2}\|\nabla\xi_u^n\|_{L^2}\|\chi(v_h^n)\|_{L^\infty} \\
&\leq \frac{D_u}{8}\|\nabla\xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{D_u}{8}\|\nabla\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + CD_u\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \frac{C}{D_u^7}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2\|\chi(v_h^n)\|_{L^\infty}^8\|\sigma_h^{n-1}\|_{L^4}^8 \\
&\quad + \frac{C}{D_u}\|\chi(v_h^n)\|_{L^\infty}^2(\|u^{n-1}\|_{H^2}^2\|\xi_\sigma^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_3+1)}\|\sigma^{n-1}\|_{H^2}^2\|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2), \tag{76}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
J_6 &\leq C\|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + C\mu_u^2(\|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_3+1)}\|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2)\|[u^n + u^{n-1}, u^{n-1}]\|_{L^\infty}^2 \\
&\quad + C\mu_u^2\|\theta_u^{n-1}\|_{L^\infty}^2\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + C\mu_u^2h^{2(r_3+1)}\|\mathbb{P}_u u^{n-1}\|_{L^\infty}^2\|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2 + \frac{D_u}{8}\|\nabla\xi_u^n\|_{L^2}^2 \\
&\quad + CD_u\|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{D_u}{8}\|\nabla\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + CD_u\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \frac{C\mu_u^4}{D_u^3}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2\|u_h^{n-1}\|_{L^2}^4. \tag{77}
\end{aligned}$$

Por lo tanto, de (72)-(77), utilizando la hipótesis inductiva (48) y teniendo en cuenta que  $v_h^n \geq 0$ , se

concluye que

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{D_u}{2} \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 - \frac{D_u}{4} \|\nabla \xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \leq C \|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + C \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \\
& + Ch^{2(r_3+1)} \|u^n\|_{H^{r_3+1}}^2 + C \int_{t_{n-1}}^{t_n} \left[ \Delta t \|\partial_{tt} u(t)\|_{(H^1)'}^2 + \frac{h^{2(r_3+1)}}{\Delta t} \|\partial_t u(t)\|_{H^{r_3+1}}^2 \right] dt \\
& + C \| [u^n - u^{n-1}, \sigma^n - \sigma^{n-1}] \|_{L^2}^2 \| [\sigma^n, u^{n-1}] \|_{L^\infty}^2 \| \chi(v^n) \|_{L^\infty}^2 \\
& + C (\|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + \|\xi_\sigma^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_2+1)} \|v^n\|_{H^{r_2+1}}^2 + h^{2(r_4+1)} \|\sigma^{n-1}\|_{H^{r_4+1}}^2) \|u^{n-1}\|_{L^\infty}^2 \| [\chi(v_h^n), \sigma^{n-1}] \|_{L^\infty}^2 \\
& + C \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \| \chi(v_h^n) \|_{L^\infty}^8 + C \| \chi(v_h^n) \|_{L^\infty}^2 (\|u^{n-1}\|_{H^2}^2 \|\xi_\sigma^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_3+1)} \|\sigma^{n-1}\|_{H^2}^2 \|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2) \\
& + C (\|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_3+1)} \|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2 + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2) \\
& + C \| [v_h^n, u^n] \|_{L^\infty}^2 (h^{2(r_3+1)} \|u^n\|_{H^{r_3+1}}^2 + \|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + h^{2(r_2+1)} \|v^n\|_{H^{r_2+1}}^2) \\
& + C (\|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^{2(r_3+1)} \|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2) \| [u^n + u^{n-1}, u^{n-1}] \|_{L^\infty}^2 \\
& + C \|\theta_u^{n-1}\|_{L^\infty}^2 \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + Ch^{2(r_3+1)} \|\mathbb{P}_u u^{n-1}\|_{L^\infty}^2 \|u^{n-1}\|_{H^{r_3+1}}^2. \tag{78}
\end{aligned}$$

#### 4. Estimación de error para $\sigma$

Tomando  $\bar{\sigma} = \xi_\sigma^n$  en (63), usando las desigualdades de Hölder y Young y (23)<sub>1,3</sub>, se obtiene

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \frac{\Delta t}{2} \|\delta_t \xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \alpha \int_\Omega m_h^n (\xi_\sigma^n)^2 dx = (\omega_\sigma^n - \delta_t \theta_\sigma^n, \xi_\sigma^n) \\
& \quad - \alpha (m_h^n \theta_\sigma^n, \xi_\sigma^n) - \alpha (\sigma^n (\xi_m^n + \theta_m^n) + v_h^n (\nabla \xi_m^n + \nabla \theta_m^n) + (\xi_v^n + \theta_v^n) \nabla m^n, \xi_\sigma^n) \\
& \leq C \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + C \int_{t_{n-1}}^{t_n} \left( \frac{h^{2(r_4+1)}}{\Delta t} \|\partial_t \sigma(t)\|_{H^{r_4+1}}^2 + \Delta t \|\partial_{tt} \sigma(t)\|_{L^2}^2 \right) dt + C \alpha^2 \|\theta_\sigma^n\|_{L^\infty}^2 \|\xi_m^n\|_{L^2}^2 \\
& \quad + C \alpha^2 h^{2(r_4+1)} \|\mathbb{P}_m m^n\|_{L^\infty}^2 \|\sigma^n\|_{H^{r_4+1}}^2 + C \alpha^2 \|\sigma^n\|_{L^\infty}^2 (\|\xi_m^n\|_{L^2}^2 + h^4 \|m^n\|_{H^2}^2) + \frac{\lambda_m}{4} \|\xi_m^n\|_{H^1}^2 \\
& \quad + C \alpha^2 \| [v_h^n, \nabla m^n] \|_{L^\infty}^2 \left( \frac{1}{\lambda_m} \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + h^2 \|m^n\|_{H^2}^2 + \|\xi_v^n\|_{L^2}^2 + h^{2(r_2+1)} \|v^n\|_{H^{r_2+1}}^2 \right). \quad (79)
\end{aligned}$$

5. Estimación de los términos  $\|u^n - u^{n-1}\|_{(H^1)'}$ ,  $\|v^n - v^{n-1}\|_{(H^1)'}$ ,  $\|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}$  y  $\|\sigma^n - \sigma^{n-1}\|_{L^2}$

Observe que las siguientes estimaciones se tienen

$$\Delta t \sum_{n=1}^r \| [u^n - u^{n-1}, v^n - v^{n-1}] \|_{(H^1)'}^2 \leq C(\Delta t)^4 \| [\partial_{tt} u, \partial_{tt} v] \|_{L^2((H^1)')}^2 + C(\Delta t)^2 \| [\partial_t u, \partial_t v] \|_{L^2((H^1)')}^2, \quad (80)$$

$$\Delta t \sum_{n=1}^r \| [u^n - u^{n-1}, \sigma^n - \sigma^{n-1}] \|_{L^2}^2 \leq C(\Delta t)^4 \| [\partial_{tt} u, \partial_{tt} \sigma] \|_{L^2(L^2)}^2 + C(\Delta t)^2 \| [\partial_t u, \partial_t \sigma] \|_{L^2(L^2)}^2. \quad (81)$$

En efecto, note que

$$\| \omega_u^n \|_{(H^1)'} = \| \delta_t u^n - (\partial_t u)^n \|_{(H^1)'} = \left\| \frac{1}{\Delta t} (u^n - u^{n-1}) - (\partial_t u)^n \right\|_{(H^1)'} \leq C(\Delta t)^{1/2} \left( \int_{t_{n-1}}^{t_n} \| \partial_{tt} u(t) \|_{(H^1)'}^2 dt \right)^{1/2},$$

donde la última desigualdad se obtiene de manera análoga a (73). Por tanto, se puede deducir que

$$\Delta t \sum_{n=1}^r \|u^n - u^{n-1}\|_{(H^1)'}^2 \leq C(\Delta t)^4 \|\partial_{tt}u\|_{L^2((H^1)')}^2 + C(\Delta t)^2 \|\partial_t u\|_{L^2((H^1)')}^2.$$

De manera similar, se obtiene la estimación para  $v$  dada en (80) y la estimación para  $[u, \sigma]$  en la norma  $L^2$  dada en (81).

Entonces, se puede demostrar el siguiente resultado:

**Teorema 3.5.** *Asuma la hipótesis (48). Sea  $[m_h^n, v_h^n, u_h^n, \sigma_h^n]$  solución del esquema UVM $\sigma$  y considere una solución suficientemente regular  $[m, v, u, \sigma]$  de (17). Existe una constante  $C$  (dependiendo de los datos del problema (17)) tal que si  $\Delta t C < \frac{1}{2}$ , se cumple la siguiente estimación para los errores discretos*

$$\|[\xi_m^n, \xi_v^n, \xi_u^n, \xi_\sigma^n]\|_{l^\infty(L^2)} + \|[\xi_m^n, \xi_u^n]\|_{l^2(H^1)} \leq C(T) \left( \Delta t + \max\{h, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\} \right). \quad (82)$$

*Demostración.* Sumando (70), (71), (78) y (79), multiplicando la expresión resultante por  $\Delta t$ , sumando desde  $k = 1$  a  $k = n$ , teniendo en cuenta que  $m^n, m_h^n \geq 0$ , usando los Lemas 3.4.1-3.4.1, las estimaciones (80)-(81) y la regularidad de la solución exacta dada en el Teorema 2.3, y recordando

que  $[\xi_m^0, \xi_v^0, \xi_u^0, \xi_\sigma^0] = [0, 0, 0, \mathbf{0}]$ , se obtiene

$$\begin{aligned} & \|[\xi_m^n, \xi_v^n, \xi_u^n, \xi_\sigma^n]\|_{L^2}^2 + \Delta t \sum_{k=1}^n \left( \frac{D_u}{2} \|\nabla \xi_u^k\|_{L^2}^2 + \frac{\lambda_m}{2} \|\xi_m^k\|_{H^1}^2 \right) \leq C_1 ((\Delta t)^2 + (\Delta t)^4) \\ & + C_2 (h^4 + h^{2(r_2+1)} + h^{2(r_3+1)} + h^{2(r_4+1)} + h^2) + C_3 \Delta t \sum_{k=1}^n \|[\xi_m^{k-1}, \xi_v^{k-1}, \xi_u^{k-1}, \xi_\sigma^{k-1}]\|_{L^2}^2 \\ & + C_4 \Delta t \|[\xi_m^n, \xi_v^n, \xi_u^n, \xi_\sigma^n]\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (83)$$

Por lo tanto, si  $\Delta t$  es suficientemente pequeño tal que  $\frac{1}{2} - C_4 \Delta t > 0$ , aplicando el Lema 3.4 a (83), se concluye (82).  $\square$

Como consecuencia del Teorema 3.5, se obtiene el siguiente resultado. Bajo las hipótesis del Teorema 3.5, se tienen las siguientes estimaciones para los errores totales:

$$\| [e_m^n, e_v^n, e_u^n, e_\sigma^n] \|_{l^\infty(L^2)} \leq C(T) \left( \Delta t + \max\{h, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\} \right),$$

$$\| [e_m^n, e_u^n] \|_{l^2(H^1)} \leq C(T) \left( \Delta t + \max\{h, h^{r_2+1}, h^{r_3}, h^{r_4+1}\} \right).$$

Bajo las hipótesis del Teorema 3.5,  $[v_h^n, \sigma_h^n]$  converge a  $[v, \sigma]$  en la norma  $L^\infty(L^2)$  y  $[m_h^n, u_h^n]$  converge  $[m, u]$  en las normas  $L^\infty(L^2), L^2(H^1)$ , cuando los parámetros  $\Delta t$  y  $h$  tienden a 0.

Finalmente, es claro que las estimaciones de error se obtuvieron asumiendo la hipótesis inductiva (48). Ahora se comprueba la validez de esta hipótesis. La estimativa (48) se deduce usando (82) de forma recursiva. Observe que

$$\| [u^{n-1}, \sigma^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} \leq \| [u, \sigma] \|_{L^\infty(H^1 \times H^1)} := C_0 \quad \forall n \geq 1,$$

y por tanto, usando las propiedades de estabilidad (21)<sub>1</sub> y (24), se tiene que

$$\| [u_h^0, \sigma_h^0] \|_{L^2 \times L^4} = \| [\mathbb{P}_u u_0, \mathbb{P}_\sigma \sigma_0] \|_{L^2 \times L^4} \leq C_0 \leq C_0 + 1 := K \quad (84)$$

y

$$\| [u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} \leq \| [\xi_u^{n-1}, \xi_\sigma^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} + \| [\mathbb{P}_u u^{n-1}, \mathbb{P}_\sigma \sigma^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} \leq \| [\xi_u^{n-1}, \xi_\sigma^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} + C_0.$$

Entonces, es suficiente demostrar que  $\| [\xi_u^{n-1}, \xi_\sigma^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} \leq 1$ , para cada  $n \geq 2$ . Observe que de (82) y usando (84), se tiene

$$\begin{aligned} \| \xi_u^1 \|_{L^2} &\leq C(T, \| u_h^0 \|_{L^2}, \| \sigma_h^0 \|_{L^4}) (\Delta t + \max\{h, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\}) \\ &\leq C(T, K) (\Delta t + \max\{h, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\}), \end{aligned} \quad (85)$$

$$\begin{aligned} \| \xi_\sigma^1 \|_{L^4} &\leq \frac{1}{h^p} \| \xi_\sigma^1 \|_{L^2} \leq C(T, \| u_h^0 \|_{L^2}, \| \sigma_h^0 \|_{L^4}) \frac{1}{h^p} (\Delta t + \max\{h, h^{r_2+1}, h^{r_3+1}, h^{r_4+1}\}) \\ &\leq C(T, K) \left( \frac{(\Delta t)^p}{h^p} (\Delta t)^{1-p} + \max\{h^{1-p}, h^{r_2+1-p}, h^{r_3+1-p}, h^{r_4+1-p}\} \right), \end{aligned} \quad (86)$$

donde en (86) se utilizó la desigualdad inversa  $\| \xi_\sigma^n \|_{L^4} \leq h^{-p} \| \xi_\sigma^n \|_{L^2}$  (con  $p = 1/2$  en 2D y  $p = 3/4$  en 3D). Por lo tanto, tomando  $\Delta t$  y  $h$  lo suficientemente pequeños con  $\Delta t \leq h$ , de (85)-(86) se puede concluir que  $\| [\xi_u^1, \xi_\sigma^1] \|_{L^2 \times L^4} \leq 1$ , lo que implica que  $\| [u_h^1, \sigma_h^1] \|_{L^2 \times L^4} \leq K$ . De manera análoga, usando  $\| [u_h^1, \sigma_h^1] \|_{L^2 \times L^4} \leq K$ , se puede obtener que  $\| [\xi_u^2, \xi_\sigma^2] \|_{L^2 \times L^4} \leq 1$ , y por lo tanto,

$\| [u_h^2, \sigma_h^2] \|_{L^2 \times L^4} \leq K$ . Argumentando recursivamente se llega a la conclusión de que  $\| [u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \|_{L^2 \times L^4} \leq K$ , para todo  $n \geq 1$ .

#### 4. Simulaciones numéricas

En esta sección, se presenta algunos experimentos numéricos con el fin de verificar un buen comportamiento de los esquemas  $\mathbf{UVM}\sigma$  y  $\mathbf{UVMs}$ . Todas las simulaciones se realizaron utilizando el software Freefem++. Se consideraron los espacios discretos  $\mathcal{X}_m, \mathcal{X}_v, \mathcal{X}_u, \mathcal{X}_\sigma, \mathcal{X}_s$ , definidos en (18) y (37), tomando  $r_2 = r_3 = r_4 = 1$ , el dominio rectangular  $\Omega = (0, 1) \times (0, 1)$  y una malla estructurada. Se presentan dos experimentos numéricos: el primero sirve para verificar que nuestros esquemas dan una buena aproximación a los fenómenos de invasión tumoral; y el segundo ha sido considerado para verificar numéricamente las estimaciones de error demostradas en el análisis teórico.

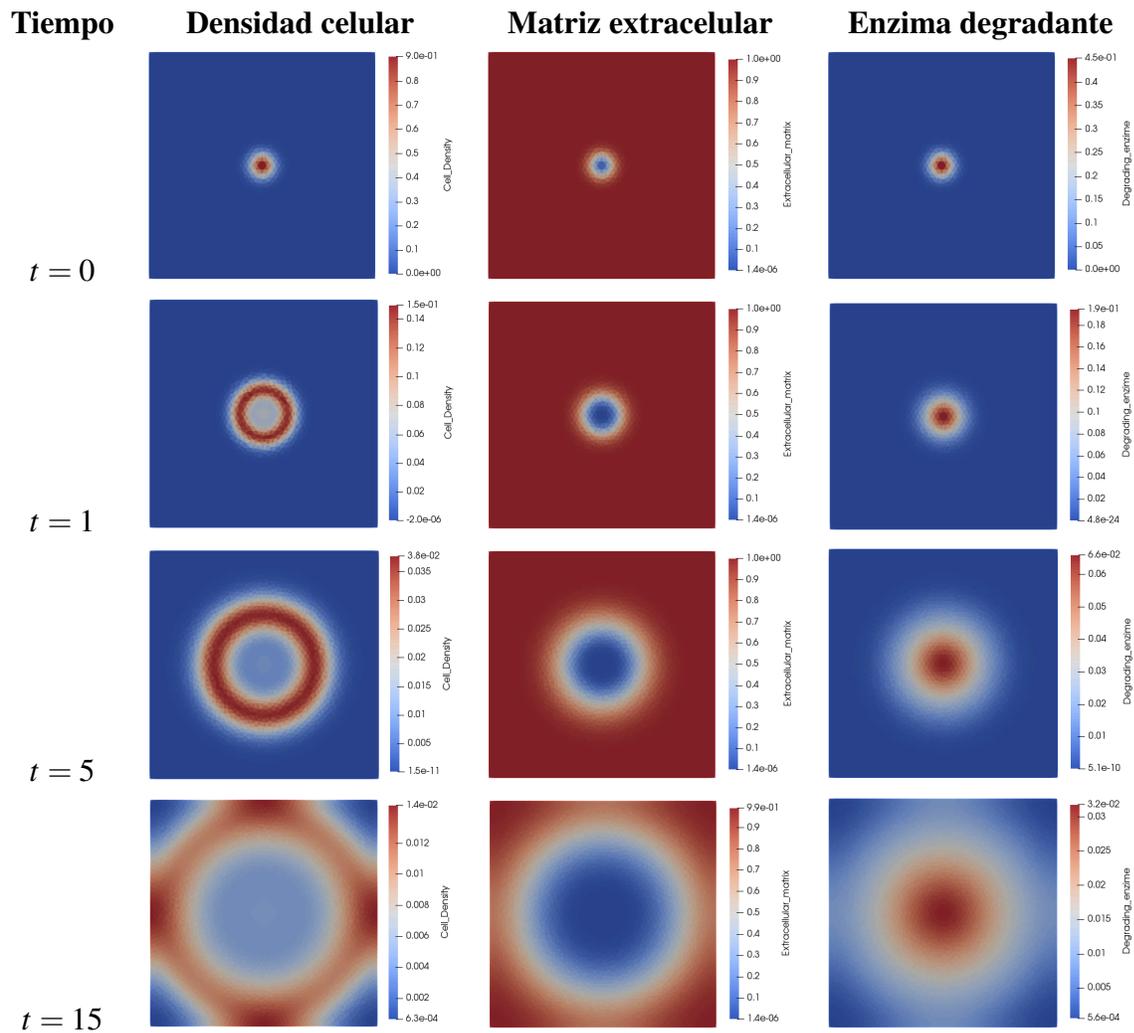
Experimento 1. Dinámica de la invasión tumoral: El objetivo de este experimento es ver la evolución espacio-temporal de la invasión de la matriz extracelular por las células cancerígenas, comparando el comportamiento cuando hay ausencia y presencia de proliferación celular. Estos experimentos están motivados por las simulaciones numéricas bidimensionales presentadas en (Anderson et al., 2000), que pueden compararse con observaciones experimentales y clínicas. Por esta razón, se ha considerado los valores para los parámetros usados en (Anderson et al., 2000), es decir,  $D_m = 0.001$ ,  $\rho_m = 0$ ,  $\mu_m = 0.1$ ,  $\alpha = 10$ ,  $D_u = 0.001$  y  $\chi = 0.005$  en (10). Además, los parámetros discretos considerados son  $\Delta t = 10^{-2}$  y  $h = 1/50$ ; los resultados de las simulaciones se muestran para los tiempos  $t = 1, 5, 15$ .

Primero, se muestra el comportamiento de los esquemas **UVM $\sigma$**  y **UVMs** considerando una matriz extracelular con una pequeña mancha circular de baja densidad celular. El color rojo representa la alta densidad y azul oscuro representa la baja densidad de la matriz extracelular. Para simular la ausencia y presencia de proliferación celular, se considera  $\mu_u = 0$  y  $\mu_u = 2$  respectivamente; y se toman las siguientes condiciones iniciales:

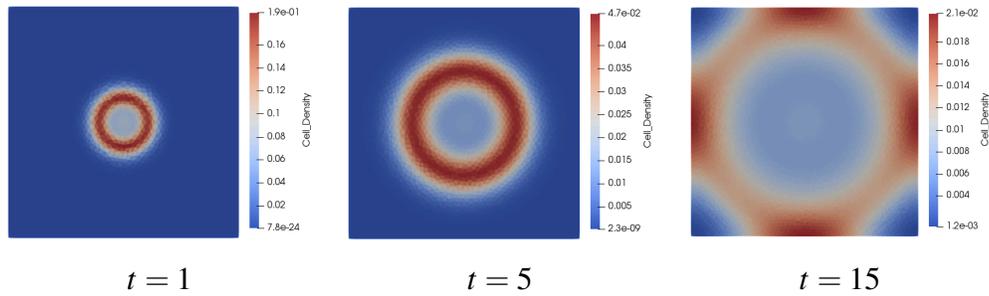
$$u_0 = \exp(-400(x - 0.5)^2 - 400(y - 0.5)^2),$$

$$m_0 = 0.5u_0 \quad \text{and} \quad v_0 = 1 - u_0.$$

Los resultados de la evolución para el caso  $\mu_u = 0$  se muestran en las Figuras 4 y 5 para los esquemas **UVM $\sigma$**  y **UVMs**, respectivamente. El comportamiento de la densidad celular reproduce el patrón observado en (Anderson et al., 2000). El anillo de células que forma el cuerpo tumoral al principio invade la matriz extracelular, mientras se produce un aumento correlativo de la enzima degradante. En este caso, se puede ver algunas de las principales características de la invasión tumoral en su fase avascular: difusión, motilidad aleatoria, movimiento a lo largo del gradiente de densidad de los componentes adhesivos de la matriz extracelular (haptotaxis) y la degradación de la matriz extracelular. Las simulaciones numéricas para ambos esquemas muestran un comportamiento muy similar; con la diferencia de que la densidad celular calculada con el esquema **UVM $\sigma$**  toma valores negativos (muy pequeños) en algunos instantes de tiempo, mientras que en el esquema **UVMs** la densidad celular toma valores siempre positivos (ver Figuras 4, 5 y 8). Este hecho concuerda con los resultados teóricos de positividad obtenidos en la Subsección 3.2.3 y 3.3.



*Figura 4.* Evolución espacio-temporal de la densidad celular tumoral, la degradación de la matriz extracelular y la evolución de la enzima degradante, correspondientes al esquema  $UVM\sigma$ , y considerando una matriz extracelular con una mancha que representa una pequeña región de baja densidad de matriz extracelular, sin considerar proliferación ( $\mu_u = 0$ ).



*Figura 5.* Comportamiento de la densidad celular  $u_h^n$  en el esquema **UVMs** considerando una matriz extracelular con un punto que representa una pequeña región de baja densidad y  $\mu_u = 0$ . A diferencia del esquema **UVM $\sigma$** , en este caso no se observan valores negativos para  $u_h^n$ . Los gráficos de la matriz extracelular y enzima degradante muestran el mismo comportamiento observado para el esquema **UVM $\sigma$**  en la Figura 4 y por lo tanto, se omiten.

En las Figuras 6 y 7 se muestra la evolución espacio-temporal de la invasión de la matriz extracelular por las células cancerígenas con coeficiente de proliferación  $\mu_u = 2$ , para los esquemas **UVM $\sigma$**  y **UVMs**, respectivamente. El crecimiento del tumor (a través de la proliferación) repobla las regiones donde faltaban las células cancerígenas y se vuelve más invasivo. Como en el caso de la no proliferación, las simulaciones numéricas para ambos esquemas muestran un comportamiento muy similar; con la diferencia de los valores negativos tomados de la densidad celular calculada con el esquema **UVM $\sigma$** , contrastada con la positividad siempre evidenciada por el esquema **UVMs** (ver Figuras 6, 7 y 8); lo cual está de acuerdo con los resultados teóricos de positividad probados en la Subsección 3.2.3. Se destaca que los valores negativos tomados para el esquema **UVM $\sigma$**  son muy pequeños (de orden  $10^{-5}$ ) los cuales no provocan una distorsión significativa en las variables discretas obtenidas (por ejemplo, no se evidencian oscilaciones espúreas como resultado de estos valores negativos o otros comportamientos extraños).

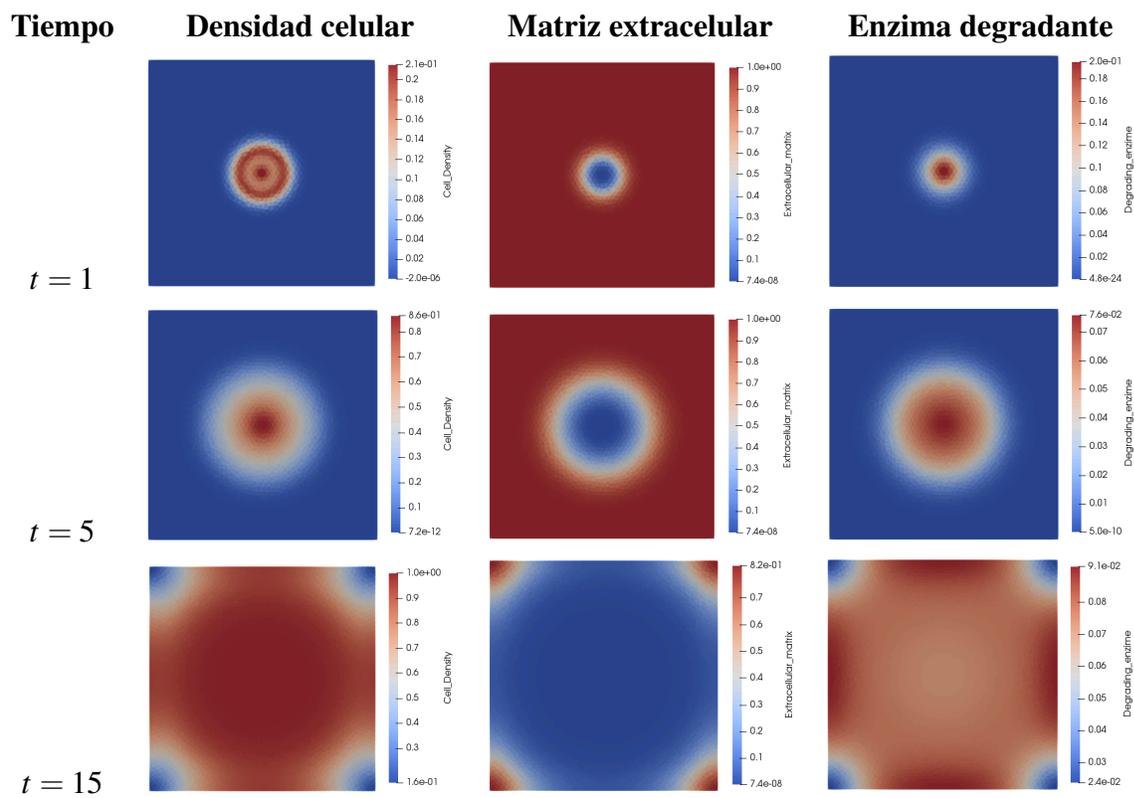


Figura 6. Comportamiento del esquema  $\text{UVM}\sigma$  considerando una matriz extracelular con una mancha de baja densidad y  $\mu_u = 2$ .

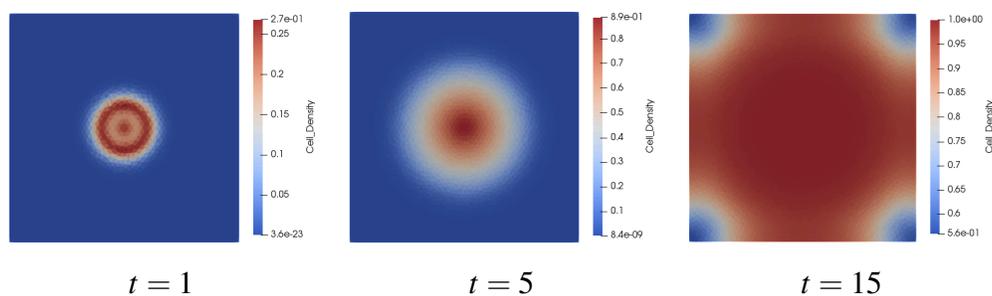


Figura 7. Comportamiento de  $u_h^n$  del esquema  $\text{UVMs}$  tomando una matriz extracelular con una mancha y  $\mu_u = 2$ . Nuevamente, a diferencia del esquema  $\text{UVM}\sigma$ , no se observan valores negativos para  $u_h^n$ . La matriz extracelular y la enzima degradante muestran el mismo comportamiento que en el esquema  $\text{UVM}\sigma$  (ver Figura 6) y por lo tanto, se omiten.

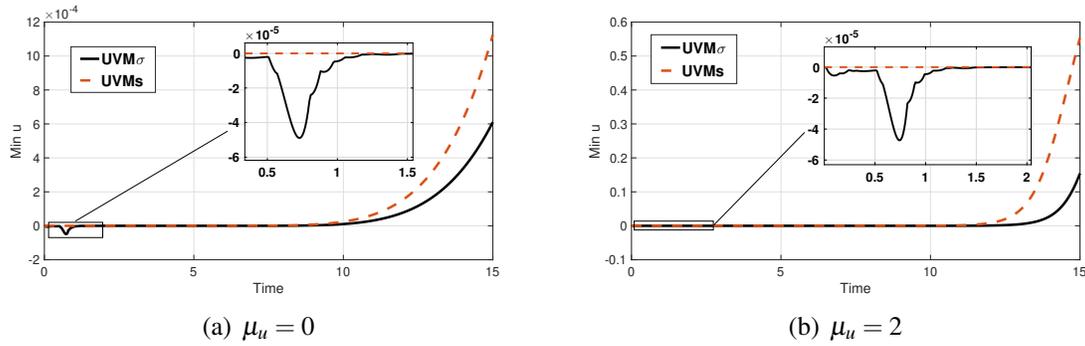


Figura 8. Valores mínimos de la densidad celular  $u_h^n$  calculados con los esquemas  $\text{UVM}\sigma$  y  $\text{UVMs}$  considerando una matriz extracelular con una mancha y coeficientes de proliferación  $\mu = 0, 2$ .

A continuación, en este experimento se muestra la dinámica aproximada por los esquemas  $\text{UVM}\sigma$  y  $\text{UVMs}$ , cuando se considera una matriz extracelular con varias manchas que representan pequeñas regiones de baja densidad de matriz extracelular. Se simula la ausencia de proliferación celular (es decir,  $\mu_u = 0$ ), con las siguientes condiciones iniciales:

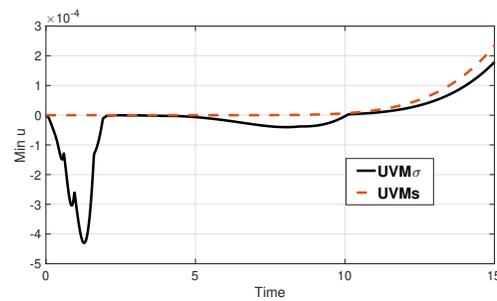
$$u_0 = \exp(-400(x - 0.5)^2 - 400(y - 0.5)^2), \quad m_0 = 0.5u_0,$$

$$v_0 = 1 - \sum_{i=1}^7 \exp(-b_i(x - x_i)^2 - c_i(y - y_i)^2),$$

donde  $b_1 = b_2 = 800$ ,  $b_3 = b_4 = b_5 = 600$ ,  $b_6 = 400$ ,  $b_7 = 100$ ,  $c_1 = c_2 = 100$ ,  $c_3 = c_4 = c_5 = 200$ ,  $c_6 = 300$ ,  $c_7 = 50$ ,  $x_1 = y_1 = y_5 = 0.2$ ,  $x_2 = x_6 = y_3 = 0.5$ ,  $y_2 = 0.1$ ,  $x_3 = 0.3$ ,  $x_4 = 0.6$ ,  $y_4 = y_7 = 0.7$ ,  $x_5 = x_7 = 0.8$  y  $y_6 = 0.9$ .

Los resultados de la evolución para el caso  $\mu_u = 0$  se muestran en las Figuras 10 y 11 para los esquemas  $\text{UVM}\sigma$  y  $\text{UVMs}$ , respectivamente. El comportamiento de la densidad celular tam-

bién reproduce el patrón reportado en (Anderson et al., 2000). Se observa un deterioro de la matriz; conjuntos de células cancerígenas emergen del cuerpo del tumor en su inicio, invadiendo la matriz extracelular y conduciendo a una posible metástasis. El efecto de las manchas en la dinámica de las células cancerígenas se acerca a su distribución constante. Nuevamente, el comportamiento de la evolución de las incógnitas en ambos esquemas es similar, excepto en términos de la positividad de  $u_h^n$  (ver Figuras 9, 10 y 11). Se observa un comportamiento similar en el caso de  $\mu = 2$ , pero incluyendo el correspondiente efecto de proliferación celular análogo al observado en la Figura 7.



*Figura 9.* Valores mínimos de la densidad celular  $u_h^n$  calculados con los esquemas **UVM $\sigma$**  y **UVMs** considerando una matriz extracelular con siete manchas que muestran pequeñas regiones de baja densidad de matriz extracelular y  $\mu = 0$ .

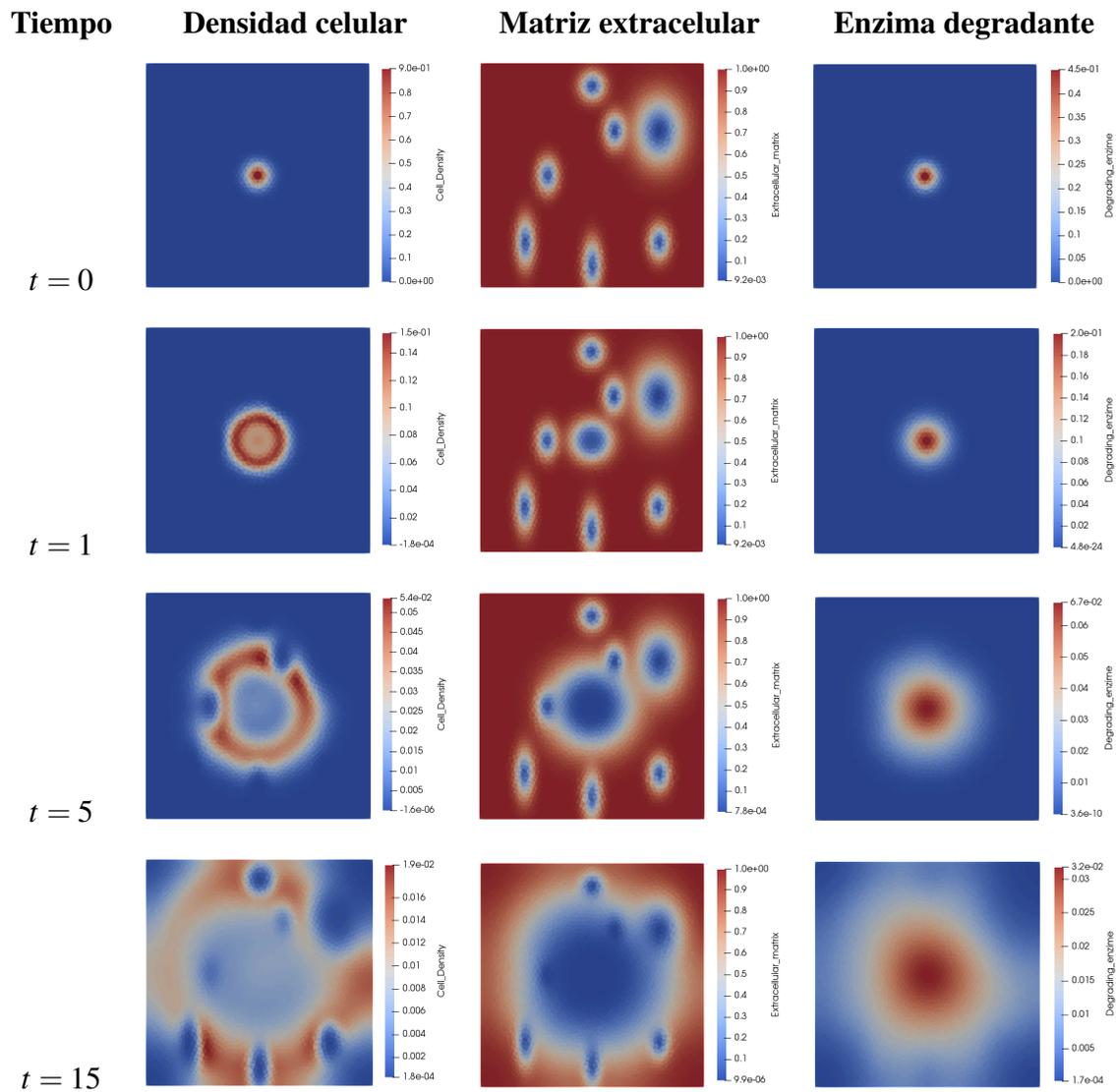


Figura 10. Comportamiento del esquema  $UVM\sigma$  considerando una matriz extracelular con siete manchas de baja densidad de matriz extracelular y  $\mu_u = 0$ .

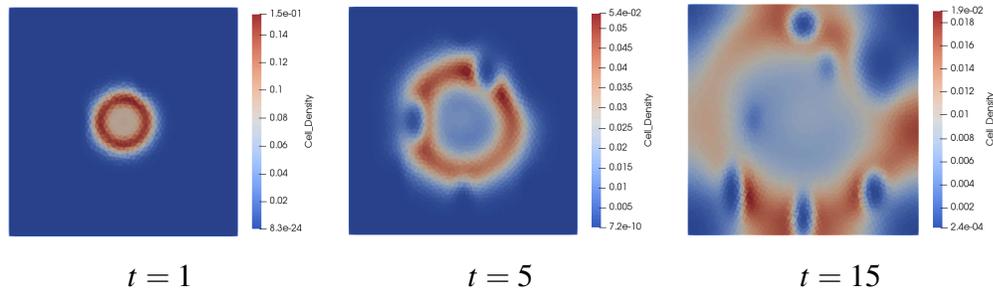


Figura 11. Comportamiento de  $u_h^n$  en el esquema **UVMs**, considerando una matriz extracelular con siete manchas que representan pequeñas regiones de baja densidad de matriz extracelular y  $\mu_u = 0$ . Nuevamente, a diferencia del esquema **UVM $\sigma$** , en este caso no se observan valores negativos para  $u_h^n$ . Los graficos de la matriz extracelular y la enzima degradante muestran el mismo comportamiento que en el esquema **UVM $\sigma$**  (ver Figura 10) y por tanto, es omitido.

Experimento 2 (Tasas de convergencia): El objetivo de este experimento es validar las tasas de convergencia obtenidas teóricamente. Se considera la siguiente solución exacta

$$u = e^{-t} \left( \frac{1}{6} \cos(2\pi x) + \frac{1}{6} \cos(2\pi y) + \frac{1}{2} \right), \quad v = 1 - u,$$

$$m = e^{-t} \left( \frac{1}{2} \cos(2\pi x) - \frac{1}{2} \sin(2\pi y) + \pi y + 1 \right),$$

$$\sigma = \nabla v = \frac{\pi}{3} e^{-t} (\sin(2\pi x), \sin(2\pi y)),$$

y todos los parámetros en (29) iguales a 1. Note que  $\frac{\partial m}{\partial v} = \frac{\partial u}{\partial v} = \frac{\partial v}{\partial v} = 0$  sobre  $\partial\Omega$ . Además, se utiliza una partición uniforme con  $k + 1$  nodos en cada dirección.

Los resultados numéricos de las tasas de convergencia en el tiempo se presentan en las Tablas 1-3 para  $h = 1/280$  (es decir,  $k = 280$  nodos en el espacio en cada dirección), con respecto al tiempo final  $T = 4$ . Se obtiene la convergencia de primer orden en el tiempo para todas las variables en las normas  $l^\infty(L^2)$  y  $l^2(H^1)$ , lo que está de acuerdo con el análisis teórico realizado.

$\Delta t$	$\ m(t_n) - m_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Order	$\ m(t_n) - m_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Order
$1.53 \times 10^{-1}$	$8.5458 \times 10^{-2}$	-	$2.5694 \times 10^{-1}$	-
$1.17 \times 10^{-1}$	$6.6031 \times 10^{-2}$	0.9614	$1.9896 \times 10^{-1}$	0.9532
$9.52 \times 10^{-2}$	$5.3752 \times 10^{-2}$	0.9736	$1.6247 \times 10^{-1}$	0.9588
$8.00 \times 10^{-2}$	$4.5343 \times 10^{-2}$	0.9757	$1.3740 \times 10^{-1}$	0.9612
$6.89 \times 10^{-2}$	$3.9197 \times 10^{-2}$	0.9813	$1.1913 \times 10^{-1}$	0.9616

Tabla 1  
*Tasas de convergencia en el tiempo para m.*

$\Delta t$	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Order	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Order
$1.53 \times 10^{-1}$	$2.9764 \times 10^{-2}$	-	$4.6315 \times 10^{-2}$	-
$1.17 \times 10^{-1}$	$2.3234 \times 10^{-2}$	0.9232	$3.6162 \times 10^{-2}$	0.9224
$9.52 \times 10^{-2}$	$1.9053 \times 10^{-2}$	0.9390	$2.9734 \times 10^{-2}$	0.9263
$8.00 \times 10^{-2}$	$1.6145 \times 10^{-2}$	0.9496	$2.5304 \times 10^{-2}$	0.9252
$6.89 \times 10^{-2}$	$1.4007 \times 10^{-2}$	0.9571	$2.2072 \times 10^{-2}$	0.9207

Tabla 2  
*Tasas de convergencia en el tiempo para u.*

$\Delta t$	$\ v(t_n) - v_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Order
$1.53 \times 10^{-1}$	$7.8617 \times 10^{-2}$	-
$1.17 \times 10^{-1}$	$6.2259 \times 10^{-2}$	0.8696
$9.52 \times 10^{-2}$	$5.1533 \times 10^{-2}$	0.8948
$8.00 \times 10^{-2}$	$4.3957 \times 10^{-2}$	0.9119
$6.89 \times 10^{-2}$	$3.8322 \times 10^{-2}$	0.9243

Tabla 3  
*Tasas de convergencia en el tiempo para v.*

Por otro lado, los resultados de las tasas de convergencia en el espacio se muestran en los Tablas 4-6 para  $\Delta t = 2 \times 10^{-4}$  con respecto al tiempo final  $T = 1$ . Se obtiene la convergencia de segundo orden en el espacio para los errores totales  $e_m^n, e_u^n, e_v^n$  en norma  $l^\infty(L^2)$ , y la convergencia de primer orden para  $e_m^n, e_u^n$  en norma  $l^2(H^1)$ .

$k \times k$	$\ m(t_n) - m_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Order	$\ m(t_n) - m_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Order
$35 \times 35$	$1.4699 \times 10^{-3}$	-	$1.0694 \times 10^{-1}$	-
$45 \times 45$	$8.8946 \times 10^{-4}$	1.9989	$8.3214 \times 10^{-2}$	0.9983
$55 \times 55$	$5.9551 \times 10^{-4}$	1.9993	$6.8099 \times 10^{-2}$	0.9989
$65 \times 65$	$4.2640 \times 10^{-4}$	1.9995	$5.7630 \times 10^{-2}$	0.9992

Tabla 4  
*Tasas de convergencia en espacio para m.*

$k \times k$	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Order	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Order
$35 \times 35$	$4.8996 \times 10^{-4}$	-	$3.5637 \times 10^{-2}$	-
$45 \times 45$	$2.9647 \times 10^{-4}$	1.9989	$2.7732 \times 10^{-2}$	0.9979
$55 \times 55$	$1.9849 \times 10^{-4}$	1.9993	$2.2696 \times 10^{-2}$	0.9986
$65 \times 65$	$1.4213 \times 10^{-4}$	1.9995	$1.9207 \times 10^{-2}$	0.9990

Tabla 5  
*Tasas de convergencia en espacio para u.*

$k \times k$	$\ v(t_n) - v_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Order
$35 \times 35$	$4.8996 \times 10^{-4}$	-
$45 \times 45$	$2.9647 \times 10^{-4}$	1.9989
$55 \times 55$	$1.9849 \times 10^{-4}$	1.9993
$65 \times 65$	$1.4213 \times 10^{-4}$	1.9995

Tabla 6  
*Tasas de convergencia en espacio para v.*

## 5. Conclusiones

Se realizó un estudio introductorio de un modelo de haptotaxis para el proceso de invasión tumoral.

Se probó un teorema de regularidad de las soluciones débiles, mostrando condiciones bajo las cuales la solución débil es clásica.

Se diseñaron dos esquemas totalmente discretos para la aproximación de las soluciones usando diferencias finitas en tiempo y elementos finitos en espacio, considerando dos sistemas equivalentes:

- UVM $\sigma$  (Buen planteamiento, positividad de  $v_h^n$  y  $m_h^n$ , análisis de convergencia).
- UVMs (Buen planteamiento y positividad total).

Se presentaron los resultados de dos experimentos numéricos para validar el buen comportamiento de los esquemas. El primer experimento valida la dinámica de las variables de estudio, y el segundo corrobora numéricamente las tasas de convergencia demostradas.

### Referencias Bibliográficas

- Anderson, A. R. (2005). A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, 22(2):163–186.
- Anderson, A. R., Chaplain, M. A., Newman, E. L., Steele, R. J., and Thompson, A. M. (2000). Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2(2):129–154.
- Becker, R., Feng, X., and Prohl, A. (2008). Finite element approximations of the ericksen–leslie model for nematic liquid crystal flow. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 46(4):1704–1731.
- Brenner, S., S. R. (2007). *The mathematical theory of finite element methods Vol. 15*. Springer Science Business Media.
- Byrne, H. M. and Chaplain, M. A. (1996). Modelling the role of cell-cell adhesion in the growth and development of carcinomas. *Mathematical and Computer Modelling*, 24(12):1–17.
- Carter, S. B. (1967). Haptotaxis and the mechanism of cell motility. *Nature*, 213(5073):256–260.
- Chaplain, M. A., Lachowicz, M., Szymańska, z., and Wrzosek, D. (2011). Mathematical modelling of cancer invasion: the importance of cell–cell adhesion and cell–matrix adhesion. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 21(04):719–743.
- Chaplain, M. A. and Lolas, G. (2006). Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: dynamic heterogeneity. *Networks & Heterogeneous Media*, 1(3):399.

- Corrias, L., Perthame, B., and Zaag, H. (2004). Global solutions of some chemotaxis and angiogenesis systems in high space dimensions. *Milan Journal of Mathematics*, 72(1):1–28.
- Dai, F. and Liu, B. (2019). Optimal control and pattern formation for a haptotaxis model of solid tumor invasion. *Journal of the Franklin Institute*, 356(16):9364–9406.
- Davies, J. (2013). *Mechanisms of morphogenesis*. Academic Press.
- Duarte-Rodríguez, A., Rodríguez-Bellido, M. Á., Rueda-Gómez, D. A., and Villamizar-Roa, É. J. (2021). Numerical analysis for a chemotaxis-navier–stokes system. *ESAIM. Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 55:417.
- Ejecutivo, C. (2004). Control del cáncer: informe de la secretaría. Technical report, Organización Mundial de la Salud.
- Feireisl, E. and Novotný, A. (2009). *Singular limits in thermodynamics of viscous fluids*, volume 2. Springer.
- Garza Salazar, J. G. and Juárez Sánchez, P. (2013). El cáncer.
- Gatenby, R. A. and Gawlinski, E. T. (1996). A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer research*, 56(24):5745–5753.
- Gerisch, A. and Chaplain, M. A. (2008). Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: local and non-local models and the effect of adhesion. *Journal of theoretical biology*, 250(4):684–704.

- Guillén-González, F. and Gutiérrez-Santacreu, J. V. (2019). From a cell model with active motion to a hele–shaw-like system: a numerical approach. *Numerische Mathematik*, 143(1):107–137.
- Hillen, T., Painter, K. J., and Winkler, M. (2013). Convergence of a cancer invasion model to a logistic chemotaxis model. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 23(01):165–198.
- Kolev, M. and Zubik-Kowal, B. (2011). Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumour cells. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2011.
- Ladyzhenskaia, O. A., Solonnikov, V. A., and Ural'tseva, N. N. (1988). *Linear and quasi-linear equations of parabolic type*, volume 23. American Mathematical Soc.
- Marciniak-Czochra, A. and Ptashnyk, M. (2010). Boundedness of solutions of a haptotaxis model. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 20(03):449–476.
- Molina Rodríguez, J. (2018). Modelado, análisis y simulación, numérica de algunos sistemas que describen la evolución de tumores.
- Morales-Rodrigo, C. (2008). Local existence and uniqueness of regular solutions in a model of tissue invasion by solid tumours. *Mathematical and computer modelling*, 47(5-6):604–613.
- Niño-Celis, V., Rueda-Gómez, D. A., and Villamizar-Roa, É. J. (2021). Convergence and positivity of finite element methods for a haptotaxis model of tumoral invasion. *Computers & Mathematics with Applications*, 89:20–33.

- Perumpanani, A. and Byrne, H. (1999). Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells. *European Journal of Cancer*, 35(8):1274–1280.
- Ramis-Conde, I., Chaplain, M. A., and Anderson, A. R. (2008). Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue. *Mathematical and Computer Modelling*, 47(5-6):533–545.
- Rikitake, Y. and Takai, Y. (2011). Directional cell migration: regulation by small g proteins, nectin-like molecule-5, and afadin. *International review of cell and molecular biology*, 287:97–143.
- Süli, E. and Mayers, D. F. (2003). *An introduction to numerical analysis*. Cambridge university press.
- Szymańska, Z., Rodrigo, C. M., Lachowicz, M., and Chaplain, M. A. (2009). Mathematical modelling of cancer invasion of tissue: the role and effect of nonlocal interactions. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 19(02):257–281.
- Walker, C. (2007). Global well-posedness of a haptotaxis model with spatial and age structure. *Differential and Integral Equations*, 20(9):1053–1074.
- Zhang, J., Zhu, J., and Zhang, R. (2016). Characteristic splitting mixed finite element analysis of keller–segel chemotaxis models. *Applied Mathematics and Computation*, 278:33–44.