



Comisión Nacional de Investigación
Científica y Tecnológica - CONICYT



COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACION CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

VERSION OFICIAL N° 3

FECHA: 17/12/2013

N° PROYECTO : 11080222

DURACIÓN : 3 años

AÑO ETAPA : 2010

TÍTULO PROYECTO : NUMERICAL STUDY OF A COLLISIONS MODEL FOR RIGID BODIES MOVING INSIDE OF AN IDEAL FLUID AND NUMERICAL RECONSTRUCTION OF THE LOCATION OF A RIGID BODY MOVING INSIDE OF AN IDEAL FLUID

DISCIPLINA PRINCIPAL : PROBABILIDADES, MATEMATICAS APLICADAS Y

GRUPO DE ESTUDIO : MATEMATICAS

INVESTIGADOR(A) RESPONSABLE : PATRICIO ANDRES CUMSILLE ATALA

DIRECCIÓN :

COMUNA :

CIUDAD : Chillán

REGIÓN : VIII REGION

FONDO NACIONAL DE DESARROLLO CIENTIFICO Y TECNOLOGICO (FONDECYT)

Moneda 1375, Santiago de Chile - casilla 297-V, Santiago 21

Telefono: 2435 4350 FAX 2365 4435

Email: informes.fondecyt@conicyt.cl

INFORME FINAL

PROYECTO FONDECYT INICIACION

OBJETIVOS

Cumplimiento de los Objetivos planteados en la etapa final, o pendientes de cumplir. Recuerde que en esta sección debe referirse a objetivos desarrollados, NO listar actividades desarrolladas.

N°	OBJETIVOS	CUMPLIMIENTO	FUNDAMENTO
1	Desarrollo e implementación numérica de modelos matemáticos aplicados a la investigación de nuevas estrategias de tratamiento del cáncer	TOTAL	<p>En colaboración con el equipo del INRIA Bordeaux "Modelling, control and computations: applications to fluid mechanics" (MC2), publicamos el artículo "La modélisation mathématique in vivo de la croissance tumorale sur les données de l'imagerie : un avenir proche ?" en Diagnostic and Interventional Imaging, Official Journal of Société Française de Radiologie (SFR) and official Journal of Collège des Enseignants en Radiologie de France (CERF) (el artículo está en versión francesa e inglesa). Esta revista está indexada en la base de datos ISI (ver publicación en anexo).</p> <p>El artículo que había sido sometido al Boletín de la Sociedad Española de Matemáticas Aplicadas (SEMA) fue finalmente publicado. Los editores de la revista aludieron que ésta ha experimentado un cambio para mejorar su calidad, y que por eso hubieron retrasos en los artículos que ya estaban comprometidos para ser publicados (ver publicación en sección "productos").</p>
2	Desarrollo de un nuevo modelo para el crecimiento de una biopelícula y su resolución utilizando el método híbrido interfaz inmersa-conjunto de nivel	TOTAL	Finalmente este artículo fue publicado en la revista Computers and Mathematics with Applications, revista indexada ISI (ver publicación en sección "productos")

Otro(s) aspecto(s) que Ud. considere importante(s) en la evaluación del cumplimiento de objetivos planteados en la propuesta original o en las modificaciones autorizadas por los Consejos.

RESULTS OBTAINED:

For each specific goal, describe or summarize the results obtained. Relate each one to work already published and/or manuscripts submitted. In the Annex section include additional information deemed pertinent and relevant to the evaluation process. **The maximum length for this section is 5 pages. (Arial or Verdana, font size 10).**

Goal 1: Development and numerical implementation of mathematical models applied to the research of new strategies of cancer treatment.

At its most essential level, cancer involves the abnormal growth and spread of tissues within a body. What occurs at the nano-scale of molecules and micro-scale of cells affects the behavior of tissue at the centimeter-scale - and vice versa. In order to better understand these multi-scale linkages, mathematical modeling, analysis, and simulation have been employed to study tumor behavior.

The future challenges in oncology imaging are to assess the response to treatment even earlier. As an addition to functional imaging, mathematical modeling based on the imaging is an alternative, cross-disciplinary area of development. Modeling was developed in oncology not only in order to understand and predict tumor growth, but also to anticipate the effects of targeted and untargeted therapies. A very wide range of these models exist, involving many stages in the progression of tumors. Few models, however, have been proposed to reproduce in vivo tumor growth because of the complexity of the mechanisms involved. Morphological imaging combined with "spatial" models appears to perform well although functioning imaging could still provide further information on metabolism and the micro-architecture. The combination of imaging and modeling can resolve complex problems and describe many facets of tumor growth or response to treatment. It is now possible to consider its clinical use in the medium term. In collaboration with INRIA MC2 (Modelling, control and computations: applications to fluid mechanics) team, we have published a review that describes the basic principles of mathematical modeling and describes the advantages, limitations and future prospects for this in vivo approach based on imaging data (see article in the annex). On the other hand, we have also developed a modeling of the response to a treatment for metastasis to the liver of a Gastro-Intestinal Stromal Tumor (GIST). We have performed simulations for this specific cancer and at the present we are writing a new article with this subject. This work was done during a research stay of PI at Institut de Mathématiques de Bordeaux, during the period September 2012 to July 2013.

Finally, we have also investigated a new generic mathematical model, based on partial differential equations, that simulate the evolution of a malignancy (cancer) in a tissue, including the appearance of new blood vessels and the effects of two types of drugs (one acting on the proliferative phase and another that acts on angiogenesis), and taking into account the presence of oxygen as limiting of cell evolution. At a first step, numerical simulations of the model have been carried out, without including the effect of drugs. This partial work has been published in Boletín SEMA (see the section of products). At a second step, we have performed numerical simulations of our model, in which tumor growth at different combinations of drugs were tested. In next years we want to obtain, if possible, optimal combination of drugs in order to suggest the best protocols to guide clinical trials. This will allow us to gain a better understanding of the angiogenesis process, as well as a numerical model of prediction for the use of biological markers. Moreover, we are planning to estimate certain parameters from experimental measurements obtained from cancer patients and thus to apply our model, with maybe slight modifications, to predict specific cancer evolution.

Goal 2: Development of a new model for biofilm formation and its resolution by using the hybrid immersed interface-level set method.

In the topic of mathematical modeling of biofilm formation, we have published an article in Computers and Mathematics With Applications (see the section of products). The results that we have obtained in this work can be summarized as follow:

A 2-D mathematical model was elaborated for biofilm evolution including biomass growth and decay, diffusive and convective transport, and transformation of substrates and flow around the biofilm structure. This model is different from existing models, since it simulates a biofilm-liquid interface by means of convective biomass transport, instead of spreading biomass concentration under the influence of substrate transport, as was done by previous authors. On the other hand, the only model that is similar to ours does not include several effects: convective transport of substrate, flow field induced by the motion of the biofilm/liquid interface, and a set of equations describing the evolution of the interface. Indeed, the conditions describing the motion of the interface are a key issue in our model that have been extensively used for describing a wide and growing class of free interface problems.

The evaluation of this model requires the use of sophisticated numerical techniques - the Immersed Interface Method (IIM) coupled to the Level-Set method - which have been applied for the very first time to the Hele-Shaw flow to solve the increasingly important phenomenon of biofilm growth. The novel approach to biofilm modeling followed in the paper is, as far as we know, for the first time applied in the field of biology, and hence introduces biologists to a method that is likely to find applications.

Using this model, we have performed numerical simulations that predict the formation of biofilms in a range of different processes. The use of our model sheds light on the biological process of biofilm formation, since it simulates central issues for biofilm growth: the eventual *pattern formation of heterogeneous structures, such as finger-like structures*. Hence, we have showed that structures with high degrees of surface irregularity develop in biofilm growth regimes limited by the rate of substrate transport (internal, as well as external). Biofilms grow in these conditions as "finger-like" or filamentous structures. As the nutrient availability increases, there is a gradual shift towards more compact and smooth biofilms. This is consistent with the fact that the smaller the surface tension (i.e., the higher the growth number of the biofilm) is, the more unstable the biofilm interface becomes.

The most relevant characteristic of this novel and more rigorous approach, based on existing mathematical analysis, is that it can simulate and follow the behavior of a range of previously described biofilm models that simulate practical biofilm behavior. Detailed comparisons with experimental data should be the result of future research.

The model could consider two or more substrates interacting with each other. This amounts to introducing new equations to the model, taking into account transport and interaction of the various substrates. The model could also consider biofilm systems with multiple species.

In addition, we could consider the flow field induced by the bulk-liquid itself. In this case, the liquid would have its own motion, which should be coupled to the biofilm motion by means of appropriate conditions on the interface.

DESTAQUE OTROS LOGROS DEL PROYECTO TALES COMO:

- Estadías de investigación.
- Actividades de difusión y/o extensión en la temática del proyecto.
- Cualquier otro logro no contemplado en los ítem anteriores y que Ud. quiera destacar.

La extensión máxima de esta sección es de 1 página (letra tamaño 10, Arial o Verdana).

Cabe destacar que el IR estuvo trabajando como asesor científico en el primer concurso nacional de apoyo a la investigación científica escolar del programa Explora-Conicyt. El IR trabajó con 3 alumnos, dos de tercero medio, y uno de segundo medio, del colegio Sydney de Chillán, en el proyecto "Aplicación de las funciones reales a la simulación de fenómenos naturales: modelando el cáncer", el cual dio por resultado la participación de los alumnos en el III Congresos Provinciales Escolares de Ciencia y Tecnología EXPLORA CONICYT Región del Biobío 2011, llevado a cabo el Jueves 29 de septiembre de 2011, en Quirihue, provincia del Ñuble, región del Biobío. Allí los alumnos presentaron un poster y dieron una presentación oral ante un jurado compuesto por químicos, biólogos, y un físico. No hubo ni un sólo matemático en el jurado, por lo cual el IR recomienda al programa Explora-Conicyt, y en particular a la coordinadora regional de la región del Biobío, que para otra ocasión incluya un matemático como miembro del jurado, con el fin de comprender y juzgar de manera más objetiva futuros trabajos que se puedan presentar en el área (si es que los hubiera).

Adicionalmente, el IR realizó una estadía de investigación entre el 3 de Noviembre y el 2 de Diciembre de 2011, como profesor invitado en el Institut de Mathématiques de la Université de Bordeaux I, Francia. Allí el IR trabajó con los investigadores Thierry Colin y Olivier Saut con el fin de terminar y someter un primer artículo sobre el modelamiento matemático del cáncer (ver sección de resultados), y al mismo tiempo de emprender nuevas investigaciones en este desafiante tema. El 27 de Enero de 2012 llegó la decisión sobre este artículo, la cual fue lamentablemente negativa. Por esta razón, el IR realizará una estadía de investigación de un año, a partir de Agosto de 2012, en la misma institución mencionada previamente. El objetivo es el de poder consolidar esta primera publicación y de lograr avanzar en este tema de investigación.

Finalmente, el IR realizó una estadía de investigación en el Institut de Mathématiques de Bordeaux, durante el periodo septiembre 2012 hasta julio 2013, donde hizo un trabajo de colaboración con el equipo INRIA MC2 (Modelling, control and computations: applications to fluid mechanics), y con quienes pudo avanzar en el modelamiento y simulación en cancerología (ver sección de resultados y anexos).

PROJECT SUMMARY:

Using non-specialist language, provide a precise and brief description of the project goals, objectives and results obtained. This summary may be published in CONICYT's web page.

The maximum length for this section is 1 page. (Arial or Verdana, font size 10).

The main goal of this project was the designing and the numerical study of some models for simulating some biological systems. The research topics that we have addressed were the following:

Designing and numerical implementation of new mathematical models for predicting tumor growth, coupled with tumor angiogenesis, and its application to the optimization of clinical protocols.

Considering the importance of cancer worldwide and in particular in Chile, it is necessary to address strategies for studying and controlling this disease. However, it is difficult to obtain precise prognosis and treatment of cancer, due to the complexity in tumor growth and the highly variable response from patient to patient. For these reasons, the identification of biomarkers - molecular, cellular or functional measurable parameters indicative of a particular genetic, epigenetic or functional status of a biological system - must be used for diagnosis, staging, prognosis and treatment selection. In this project we have proposed new mathematical models, and numerical simulations of such models have been performed, with the aim of testing the changing effect of the different parameters, and thus estimating the most relevant parameters that affect this particular biological system. Once our model was calibrated, we were able to predict tumor growth, the efficacy of various treatments against cancer, and to obtain a deeper understanding of the biological interactions between the phenomena involved in tumor growth and therapy against cancer. Additionally, we have also developed a specific model of the response to a treatment for metastasis to the liver of a Gastro-Intestinal Stromal Tumor (GIST). We have performed simulations for this specific cancer and at the present we are writing a new article with this subject.

As a conclusion, we could say that mathematical modeling has several advantages and that its use would provide future prospects to reproduce in vivo tumor growth based on imaging data.

Development and numerical implementation of a new mathematical model for predicting biofilm formation.

The second problem proposed in this project was the mathematical modeling of biofilm formation. Biofilm processes are of interest to researchers in a wide variety of fields including bio-remediation, oil recovery, wastewater treatment, medicine, and dentistry. We have developed a new mathematical model to simulate real biofilm structures ("finger-like", as well as, compact structures) as a result of microbial growth in different environmental conditions. The use of our model sheds light on the biological process of biofilm formation, since it simulates central issues in biofilm growth: the eventual *pattern formation of heterogeneous structures, such as finger-like structures*. Indeed, we have shown that structures with high degrees of surface irregularity develop in biofilm growth regimes limited by the rate of substrate transport. Biofilms grow in these conditions as "finger-like" or filamentous structures. As the nutrient availability increases, there is a gradual shift towards more compact and smooth biofilms. In addition, our model results not only fit with other model results, but also with some experimental studies and with some studies that compare the output of models with experimental data. However, detailed comparisons with experimental data should be the result of future research.

COOPERACIÓN INTERNACIONAL

Nº Proyecto: 11080222
Nombre Colaborador (a) Extranjero (a): THIERRY COLIN
Afiliación Institucional Actual: UNIVERSITÉ BORDEAUX 1
Fechas de estadía **Desde :**03/11/2011 **Hasta :**02/12/2011

Describa las actividades realizadas y resultados obtenidos. Destaque su contribución al logro de los objetivos del proyecto. Si es pertinente, indique las publicaciones conjuntas generadas, haciendo referencia a lo informado en la etapa Productos. Agregue en la etapa anexos la información necesaria.

El IR fue invitado a realizar una estadía de investigación desde el 3 de Noviembre al 2 de Diciembre de 2011, como profesor invitado en el Institut de Mathématiques de la Université de Bordeaux I, Francia. Allí el IR trabajó con los investigadores Thierry Colin y Olivier Saut con el fin de terminar y así poder someter un artículo sobre el modelamiento matemático del cáncer (ver sección de resultados), al mismo tiempo que emprender nuevas investigaciones en este desafiante tema.

Por último, el IR realizó una estadía de investigación en la misma institución mencionada anteriormente, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2012 y julio de 2013. Durante ese periodo, el IR pudo obtener algunos resultados sobre modelamiento en cancerología (ver sección de anexos).

Nº Proyecto: 11080222
Nombre Colaborador (a) Extranjero (a): CHRISTOPHE PICARD
Afiliación Institucional Actual: UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
Fechas de estadía **Desde :** **Hasta :**

Describa las actividades realizadas y resultados obtenidos. Destaque su contribución al logro de los objetivos del proyecto. Si es pertinente, indique las publicaciones conjuntas generadas, haciendo referencia a lo informado en la etapa Productos. Agregue en la etapa anexos la información necesaria.

PRODUCTOS

ARTÍCULOS

Para trabajos en Prensa/ Aceptados/Enviados adjunte copia de carta de aceptación o de recepción.

Nº : 1
Autor (a)(es/as) : Coronel, A.; Cumsille, P.; Quezada R.
Nombre Completo de la Revista : Revista Integración - Temas de Matemáticas
Título (Idioma original) : Un método numérico híbrido para capturar los choques en leyes de conservación escalares
Indexación : Latindex
ISSN : 0120-419X
Año : 2010
Vol. : 28
Nº : 2
Páginas : 111-132
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :
V28N2-3Coronel.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12720795/11080222/2010/15655/1/

Nº : 2
Autor (a)(es/as) : Cumsille, P.; Ramírez Molina, J.; Rojas-Medar, M.
Nombre Completo de la Revista : Revista Integración - Temas de Matemáticas
Título (Idioma original) : Estudio numérico de sistemas de ecuaciones no lineales difusas
Indexación : Latindex
ISSN : 0120-419X
Año : 2010
Vol. : 28
Nº : 2
Páginas : 153–172
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :
V28N2-5Cumsille.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12720795/11080222/2010/15656/1/

Nº : 3
Autor (a)(es/as) : Cumsille, P.; Asenjo, JA., Conca, C.
Nombre Completo de la Revista : Computers and Mathematics With Applications
Título (Idioma original) : A novel model for biofilm growth and its resolution by using the hybrid immersed interface-level set method
Indexación : ISI
ISSN : 0898-1221
Año : 2014
Vol. : 67
Nº : 1
Páginas : 34-51
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :

Institut for Cells Dynamics and Biotechnology (ICDB)

Envía documento en papel : no
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :
767d00f5d0d0954290a2313adefc00d8.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_articulos/descarga/12720795/11080222/2010/42950/1/

N° : 4
Autor (a)(es/as) : Cornellis, F.; Saut, O.; Cumsille, P.; Lombardi, D.; Iollo, A.; Palussiere, J.; Colin, T.
Nombre Completo de la Revista : Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle
Título (Idioma original) : La modélisation mathématique in vivo de la croissance tumorale sur les données de l'imagerie : un avenir proche ?
Indexación : ISI
ISSN : 2211-5706
Año : 2013
Vol. : 94
N° : 6
Páginas : 610-617
Estado de la publicación a la fecha : Publicada
Otras Fuentes de financiamiento, si las hay :
Proyecto Grupo de Matemáticas Aplicadas, Universidad del Bío-Bío, DIUBB 121909 GI/C

Envía documento en papel : si
Archivo(s) Asociado(s) al artículo :

OTRAS PUBLICACIONES / PRODUCTOS

Sin información ingresada.

CONGRESOS

N° : 1
Autor (a)(es/as) : Cumsille, P.; Quiñinao, C.; Conca, C.; Saut, O.; Colin, T.
Título (Idioma original) : Mathematical modeling of tumor evolution coupled with angiogenesis and its use in the research of new cancer treatment strategies: theoretical and numerical aspects
Nombre del Congreso : XXIV Jornadas de Matemáticas de la Zona Sur
País : CHILE
Ciudad : Pucón
Fecha Inicio : 27/04/2011
Fecha Término : 29/04/2011
Nombre Publicación : Mathematical modeling of new strategies of cancer treatment: theoretical and numerical aspects
Año : 2011
Vol. :
N° :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
resumen_zona_sur_2011.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12720795/11080222/2010/23333/1/

N° : 2
Autor (a)(es/as) : Cumsille, P.; Quiñinao, C.; Conca, C.
Título (Idioma original) : Mathematical modeling of new strategies of cancer treatment: theoretical and numerical aspects
Nombre del Congreso : International Congress on Industrial and Applied Mathematics 2011
País : CANADA
Ciudad : Vancouver
Fecha Inicio : 17/07/2011
Fecha Término : 22/07/2011
Nombre Publicación : Mathematical modeling of new strategies of cancer treatment: theoretical and numerical aspects
Año : 2011
Vol. :
N° :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
resumen_iciam_2011.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12720795/11080222/2010/23334/1/

N° : 3
Autor (a)(es/as) : Cumsille, P.; Quiñinao, C.; Conca, C.; Colin, T.; Saut, O.
Título (Idioma original) : Modelamiento matemático de crecimiento de tumores, acoplado con angiogénesis tumoral y su uso en la investigación de nuevas estrategias de tratamiento del cáncer
Nombre del Congreso : III WORKSHOP IBEROAMERICANO DE MATEMÁTICAS APLICADAS
País : CHILE
Ciudad : Chillán
Fecha Inicio : 19/01/2010
Fecha Término : 21/01/2010
Nombre Publicación : Sema Proceedings
Año : 2010
Vol. :
N° :
Páginas :
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
Cumsille.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_congresos/descarga/12720795/11080222/2010/65591/1/

TESIS/MEMORIAS

N° : 1

Título de Tesis : Análisis de sistemas de ecuaciones no lineales clásicos y difusos
Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : José Victorino Ramírez Molina
Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Patricio Cumsille; Marko Rojas
Título Grado : Pregrado
Institución : Universidad del Bío-Bío
País : CHILE
Ciudad : Chillán
Estado de Tesis : Terminada
Fecha Inicio : 01/03/2010
Fecha Término : 10/12/2010
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
Res_tesis.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12720795/11080222/2010/12619/1/
Inf_curr.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12720795/11080222/2010/12619/2/

Nº : 2
Título de Tesis : Un método numérico híbrido para la captura eficiente de los choques en leyes de conservación escalares
Nombre y Apellidos del(de la) Alumno(a) : Rodrigo Quezada Aguayo
Nombre y Apellidos del(de la) Tutor(a) : Aníbal Coronel; Patricio Cumsille
Título Grado : Pregrado
Institución : Universidad del Bío-Bío
País : CHILE
Ciudad : Chillán
Estado de Tesis : Terminada
Fecha Inicio : 01/03/2010
Fecha Término : 10/12/2010
Envía documento en papel : no
Archivo Asociado :
resumen_conicyt_rodrigo.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12720795/11080222/2010/12620/1/
Informe_Curricular_rodrigo.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f4_tesis_memorias/descarga/12720795/11080222/2010/12620/2/

ANEXOS

Nº : 1
Archivo Asociado : lettre_invit_oficielle.pdf
http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f5_anexos/descarga/12720795/11080222/2010/32493/

Nº : 2
Archivo Asociado : Convention_daccueil_CUMSILLE_ATALA_Patricio.pdf

Nº : 3

Archivo Asociado : Lettre_invitation_P._CUMSILLE.pdf

http://sial.fondecyt.cl/index.php/investigador/f5_anexos/descarga/12720795/11080222/2010/32495/

A continuación se detallan los anexos físicos/papel que no se incluyen en el informe en formato PDF.

Artículo "La modélisation mathématique in vivo de la croissance tumorale sur les données de l'imagerie : un avenir proche ?" (archivo pdf está securizado y no puede ser adjuntado en la sección "productos")
--