



Ordinary Differential Equations

Boundedness and Lyapunov function for a nonlinear system of hematopoietic stem cell dynamics

Solutions bornées et fonction de Lyapunov pour un système non-linéaire de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques

Mostafa Adimy^a, Fabien Crauste^b, Abderrahim El Abdllaoui^c

^a INRIA Rhône-Alpes, institut Camille-Jordan UMR 5208, 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

^b Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS UMR 5208 Institut Camille Jordan, Bâtiment du doyen Jean Braconnier, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

^c Laboratoire de mathématiques appliquées CNRS UMR 5142, université de Pau et des Pays de l'Adour, 64000 Pau, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 December 2009

Accepted 15 February 2010

Available online 3 March 2010

Presented by Pierre-Louis Lions

ABSTRACT

We investigate a system of nonlinear differential equations with distributed delays, arising from a model of hematopoietic stem cell dynamics. We state uniqueness of a global solution under a classical Lipschitz condition. Sufficient conditions for the global stability of the population are obtained, through the analysis of the asymptotic behavior of the trivial steady state and using a Lyapunov function. Finally, we give sufficient conditions for the unbounded proliferation of a given cell generation.

© 2010 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

RÉSUMÉ

Nous considérons un système d'équations différentielles non-linéaires avec retards distribués. L'existence d'une unique solution globale sous une condition classique de Lipschitz est tout d'abord mentionnée. Ensuite, des conditions suffisantes pour la stabilité globale de la population de cellules sont établies, par l'analyse du comportement asymptotique de l'état d'équilibre trivial et en utilisant une fonction de Lyapunov. Finalement, des conditions suffisantes pour une prolifération non-bornée d'une génération de cellules sont données.

© 2010 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Version française abrégée

Le processus de production et régulation des cellules du sang, l'hématopoïèse, se déroule dans la moelle osseuse et repose sur une réserve de cellules souches. Il s'agit de cellules immatures indifférenciées, capables de se différencier en n'importe quel type de cellule du sang, mais également de maintenir une capacité proliférative propre à conserver une réserve de cellules souches. La majorité des cellules souches hématopoïétiques sont au repos, même si un certain nombre sont activement proliférantes [1,8].

E-mail addresses: mostafa.adimy@inria.fr (M. Adimy), crauste@math.univ-lyon1.fr (F. Crauste).

De nombreux auteurs se sont intéressés à la modélisation de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques. Les premiers modèles ont été proposés par Mackey [8] et ont depuis été modifiés et améliorés par de nombreux auteurs, dont Colijn et Mackey [6], Mackey et Rudnicki [9] et Adimy et al. [1,4,5].

Nous étudions ici un système formé de n équations différentielles non-linéaires avec retards distribués, décrivant la dynamique de cellules souches hématopoïétiques au repos, chaque compartiment, noté i , représentant un niveau de maturité. L'évolution de la densité de ces cellules, notée $x_i(t)$, est décrite par le système (1). Le premier terme à droite de l'égalité décrit la perte des cellules soit par mort naturelle (δ_i) soit par introduction en phase de prolifération (β_i). Le second terme correspond au gain de cellules réalisé lors de la division de cellules ne quittant pas le compartiment i , le dernier terme au gain réalisé par les cellules du compartiment $i - 1$ s'étant différenciées.

Le retard τ_i décrit la durée maximale de la phase de prolifération, c'est-à-dire avant division de la cellule. Le temps passé dans la phase de prolifération est par ailleurs distribué selon le noyau de probabilité f_i , vérifiant $\int_0^{\tau_i} f_i(a) da = 1$. Enfin, le coefficient $K_i \in [0, 1]$ est la proportion de cellules quittant le compartiment i pour le compartiment $i + 1$ (différenciation), et il est supposé constant, avec la convention $K_0 = 0$.

Ce système a été proposé par Adimy et al. [3] en 2008. La sur-expression de cellules immatures dans la population totale de cellules souches par blocage de la différenciation lors des premières étapes de maturation avait alors été étudiée. Dans ce travail, nous nous intéressons à la stabilité globale de l'état d'équilibre trivial du système et nous déterminons des conditions suffisantes pour une prolifération non-bornée (cela signifie que la population d'un compartiment devient asymptotiquement infinie). Ce dernier point est intimement lié aux causes et conséquences d'une leucémie myéloïde aiguë, un cancer du sang caractérisé par une prolifération rapide de cellules immatures qui envahissent la circulation sanguine [3].

L'existence, l'unicité et la positivité d'une solution globale de (1) sont tout d'abord établies dans le Théorème 1.1, à partir de résultats de Hale et Verduyn Lunel [7] sur la théorie des équations à retard, sous l'hypothèse que les fonctions $x\beta_i(x)$ sont localement lipschitziennes sur $[0, +\infty)$.

Nous démontrons ensuite qu'à condition que les taux de mortalité δ_i soient strictement positifs les solutions de (1) sont bornées (cf. Proposition 2.1). Il est ainsi possible de s'intéresser à la stabilité des états d'équilibre de (1). La stabilité locale de l'état d'équilibre trivial E^0 , qui existe toujours, est obtenue par linéarisation du système et étude des valeurs propres. Une valeur propre réelle dominante est identifiée, et son signe permet de déduire la stabilité locale de E^0 : lorsque (4) est vérifiée pour tout $i \in I_n$ alors E^0 existe localement asymptotiquement stable.

Par la suite, en démontrant l'existence d'une fonction de Lyapunov associée à (1), définie par

$$V(\phi) = \sum_{i=1}^n \phi_i(0) + 2 \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \left(\int_{-a}^0 \beta_i(\phi_i(\theta)) \phi_i(\theta) d\theta \right) da$$

pour tout $\phi \in C := \prod_{i=1}^n C_i$, où C_i est l'espace des fonctions continues de $[-\tau_i, 0]$ dans \mathbb{R}_+ , nous obtenons la stabilité globale asymptotique de E^0 sous la condition (5) dans le Théorème 2.1. Ce résultat souligne qu'en présence de forts taux de mortalité la population de cellules souches est vouée à l'extinction.

Pour terminer, nous établissons un résultat de prolifération non-bornée dans la Proposition 2.3 : lorsque la condition (6) est vérifiée, c'est-à-dire pour une génération donnée i_0 le taux de cellules restant dans le même compartiment après division est assez grand, et que les cellules de ce compartiment ne meurent plus ($\delta_{i_0} = 0$) alors la population devient asymptotiquement infinie. Cette situation décrit un cas typique observé lors d'une leucémie myéloïde aiguë : des cellules immatures bloquées dans un stade de différenciation qui prolifèrent anormalement et ne meurent plus.

1. Biological background and the model

Hematopoiesis, the process of production and regulation of blood cells, is based on a pool of hematopoietic stem cells (HSC). They are immature cells able to differentiate in all blood cell types and to maintain their proliferative capacity. The majority of HSCs is usually in a resting phase, even though part of them are actively proliferating.

Many authors have been interested in modelling the dynamics of HSCs. To our knowledge, first mathematical models of HSC dynamics were proposed by Mackey [8], and have been improved by many authors, including Colijn and Mackey [6], Mackey and Rudnicki [9], Adimy et al. [1,4,5], and the references therein.

Recently, Adimy et al. [2,3] developed mathematical models of HSC dynamics describing chronic and acute myeloid leukemias. In [2] the authors considered a compartmental model with several discrete delays. They gave conditions for local stability of steady states as well as for Hopf bifurcation with respect to delay parameters. In [3], they suggested a model with several distributed delays. They studied the over-expression of immature cells caused by a differentiation blockage at an early stage of maturation. In this work, we investigate the global asymptotic stability of the trivial equilibrium and we give sufficient conditions for unbounded proliferation to occur (this means the population of a given compartment becomes asymptotically infinite). This latter point can be related to the causes and consequences of acute myeloid leukemia, a blood cancer characterized by a quick proliferation of immature cells that invade circulating blood [3].

We consider a delay differential system describing resting HSC dynamics. This system is obtained by integration of an age-structured system (see [3] for details). Let us set $I_n := \{1, \dots, n\}$ for $n \in \mathbb{N}$, $n \geq 2$. Denote by $x_i(t)$, $i \in I_n$, the density of resting HSCs in the i -th compartment at time t . Then it satisfies

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt}(t) = & -[\delta_i + \beta_i(x_i(t))]x_i(t) + 2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(x_i(t-a))x_i(t-a) da \\ & + 2K_{i-1} \int_0^{\tau_{i-1}} e^{-\gamma_{i-1} a} f_{i-1}(a) \beta_{i-1}(x_{i-1}(t-a))x_{i-1}(t-a) da, \end{aligned} \tag{1}$$

where $\delta_i \geq 0$ and $\gamma_i \geq 0$ are the mortality rates in the resting and proliferating phases respectively, the functions $\beta_i : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}$ are the introduction rates from the resting phase to the proliferating one. They are assumed to be nonnegative, continuous and decreasing, with $\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta_i(x) = 0$. The parameter $\tau_i \geq 0$ represents the maximal time spent by a cell in the proliferating phase before its division. The coefficient $K_i \in [0, 1]$ is the proportion of cells that leave the stage i to the stage $i + 1$ (differentiation), and it is assumed to be constant, with the convention $K_0 = 0$. The function f_i is a density function, i.e. $\int_0^{\tau_i} f_i(a) da = 1$. It describes distribution of division ages for proliferating cells.

The first term in the right-hand side of (1) accounts for cell loss due either to mortality (δ_i) or introduction in the proliferating phase (β_i). The second term describes cell gain due to dividing cells that remain in the same compartment, and the third term cell gain due to division of cells from the previous compartment.

System (1) is completed by an initial condition $\phi = (\phi_1, \dots, \phi_n)$, assumed to be continuous and nonnegative such that $x_i(\theta) = \phi_i(\theta)$ for all $i \in I_n$ and $\theta \in [-\tau, 0]$, where $\tau = \max_{i \in I_n} \{\tau_i\}$. System (1) is an autonomous system of delay differential equations. Assume the function $x\beta_i(x)$ is locally Lipschitz continuous on $[0, +\infty)$, for all $i \in I_n$. Then the following result straightforwardly holds true (see [7]).

Theorem 1.1. *For each continuous initial condition, (1) admits a unique continuous solution defined on $[-\tau, +\infty)$. Moreover, if $\phi \geq 0$ is an initial condition of (1) such that $f_1(a)\phi_1(-a)$ is nonzero almost everywhere on $[0, \tau_1]$, then solutions of (1) are nonnegative.*

Section 2 is devoted to boundedness, global stability, and unbounded proliferation results for (1).

2. Main results

2.1. Boundedness and global stability

Proposition 2.1. *Assume all mortality rates $\delta_i \neq 0$, then solutions of (1) are bounded.*

Proof. Define functions $\xi_i, \psi_{i-1} : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^+$ by $\xi_i(y) = 2(1 - K_i)\beta_i(y)$ and $\psi_{i-1}(y) = 2K_{i-1}\beta_{i-1}(y)$. Both functions are decreasing and tend to 0 when y tends to infinity, for all $i \in I_n$. Thus, there exists $\chi_0^i \geq 0$ such that $\xi_i(y) < \delta_i/2$ and $\psi_{i-1}(y) < \delta_i/2$, when $y > \chi_0^i$. Denote by $\chi_1^i := 2\chi_0^i(\xi_i(0) + \psi_{i-1}(0))/\delta_i$. If $x > \chi_1^i$ and $y \in [0, x]$, then

$$\xi_i(y)y \leq \xi_i(0)\chi_0^i \leq \frac{\delta_i \chi_1^i}{2} < \frac{\delta_i x}{2}, \quad \text{if } y \leq \chi_0^i, \quad \text{and} \quad \xi_i(y)y < \frac{\delta_i y}{2} \leq \frac{\delta_i x}{2}, \quad \text{if } y > \chi_0^i, \tag{2}$$

$$\psi_{i-1}(y)y \leq \psi_{i-1}(0)\chi_0^i < \frac{\delta_i x}{2}, \quad \text{if } y \leq \chi_0^i, \quad \text{and} \quad \psi_{i-1}(y)y < \frac{\delta_i y}{2} \leq \frac{\delta_i x}{2}, \quad \text{if } y > \chi_0^i. \tag{3}$$

Assume the solution x_1 is unbounded. Then there exists $t_0 > 0$ such that $x_1(t) \leq x_1(t_0)$ for all $t \in [t_0 - \tau_1, t_0]$ and $x_1(t_0) > \chi_1^1$. From (1) and using (2), we have

$$\frac{dx_1}{dt}(t_0) \leq -(\delta_1 + \beta_1(x_1(t_0)))x_1(t_0) + \int_0^{\tau_1} e^{-\gamma_1 a} f_1(a) \frac{\delta_1 x_1(t_0)}{2} da < -\beta_1(x_1(t_0))x_1(t_0) < 0.$$

This leads to a contradiction, we deduce that x_1 is bounded.

Assume x_i is bounded, and let us prove that x_{i+1} is also bounded. Suppose, by contradiction, that x_{i+1} is unbounded. Then, we can find a real $t_0 > 0$ such that $x_{i+1}(t) \leq x_{i+1}(t_0)$ and $x_i(t) \leq x_{i+1}(t_0)$ for all $t \in [t_0 - \tau_{i+1}, t_0]$, and $x_{i+1}(t_0) > \chi_1^{i+1}$. From (1) using (2) and (3), we have

$$\frac{dx_{i+1}}{dt}(t_0) \leq -[\delta_{i+1} + \beta_{i+1}(x_{i+1}(t_0))]x_{i+1}(t_0) + \delta_{i+1}x_{i+1}(t_0) < 0.$$

This leads to a contradiction, so, for all $i \in I_n$, the solutions x_i are bounded. □

We now focus on the asymptotic behavior of the trivial equilibrium of (1), $E^0 = (0, \dots, 0)$, that always exists. Study of its asymptotic behavior will bring information on the conditions for cell population extinction.

Proposition 2.2. Assume the following condition

$$\left[2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1 \right] \beta_i(0) < \delta_i \quad (4)$$

holds true for all $i \in I_n$, then the trivial steady state E^0 is locally asymptotically stable. While, if there exists $i_0 \in I_n$ such that (4) is not satisfied for $i = i_0$, then the trivial steady state E^0 is unstable.

Proof. The characteristic equation associated with E^0 is given by $\prod_{i=1}^n \Delta_i(\lambda) = 0$, where

$$\Delta_i(\lambda) = \lambda + \delta_i + \beta_i(0) - 2(1 - K_i)\beta_i(0) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) e^{-\lambda a} da.$$

Considering $\Delta_i(\lambda)$ as a function of real λ , one obtains the existence of a unique $\lambda_i^0 \in \mathbb{R}$ such that $\Delta_i(\lambda_i^0) = 0$, satisfying $\lambda_i^0 < 0$ if and only if $\Delta_i(0) > 0$. Following [5, Theorem 3.2], one can show that all roots $\lambda \neq \lambda_i^0$ of Δ_i satisfy $\text{Re}(\lambda) < \lambda_i^0$.

It follows that, if $\lambda_i^0 < 0$ then all roots of Δ_i have negative real parts, and if $\lambda_i^0 > 0$, then Δ_i has roots with positive real parts. If $\lambda_i^0 = 0$, then 0 is a root of Δ_i and all other roots have negative real parts.

Since $\Delta_i(0) = \delta_i - [2(1 - K_i) \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1]\beta_i(0)$, the conclusion follows. \square

In the next theorem, we give sufficient conditions for the trivial equilibrium to be globally asymptotically stable. This situation illustrates the extinction of the cell population.

Theorem 2.1. Assume $E^0 = (0, \dots, 0)$ is the only equilibrium of (1) and the following condition

$$\left(2 \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1 \right) \beta_i(0) < \delta_i \quad (5)$$

is satisfied for all $i \in I_n$. Then E^0 is globally asymptotically stable.

Proof. Denote by C_i the set of continuous functions mapping from $[-\tau_i, 0]$ into \mathbb{R}_+ , and let $C := \prod_{i=1}^n C_i$. Define for $\phi = (\phi_1, \dots, \phi_n) \in C$, $V(\phi) = \sum_{i=1}^n \phi_i(0) + 2 \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) (\int_{-a}^0 \beta_i(\phi_i(\theta)) \phi_i(\theta) d\theta) da$. We have, from (1),

$$\begin{aligned} \dot{V}(\phi) &= - \sum_{i=1}^n (\delta_i + \beta_i(\phi_i(0))) \phi_i(0) + 2 \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) \beta_i(\phi_i(-a)) \phi_i(-a) da \\ &\quad + 2 \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) [\beta_i(\phi_i(0)) \phi_i(0) - \beta_i(\phi_i(-a)) \phi_i(-a)] da \\ &= \sum_{i=1}^n \left[\left(2 \int_0^{\tau_i} e^{-\gamma_i a} f_i(a) da - 1 \right) \beta_i(\phi_i(0)) - \delta_i \right] \phi_i(0), \end{aligned}$$

thus, with (5), we obtain $\dot{V}(\phi) \leq 0$, for $\phi \in C$ and the function V is a Lyapunov function on C .

Furthermore, $\dot{V}(\phi) = 0$ is equivalent to $\phi_i(0) = 0$, for all $i \in I_n$, which implies, by invariance, that all solutions $x_i(t)$ tend to zero. Consequently, all solutions of system (1) converge toward E^0 when (5) holds true. This concludes the proof. \square

Remark 1. One can note that under condition (4), and consequently when (5) holds true, E^0 is the only steady state of system (1) (see [3]).

2.2. Unbounded proliferation

We assume there exists an index $i_0 \in I_n$ such that the mortality rate $\delta_{i_0} = 0$. Thus, we have:

Proposition 2.3. Assume condition

$$2(1 - K_{i_0}) \int_0^{\tau_{i_0}} e^{-\gamma_{i_0} a} f_{i_0}(a) da > 1 \quad (6)$$

is satisfied. In addition, suppose there exists \bar{x}_i such that the function $x \mapsto x\beta_i(x)$ is decreasing for $x \geq \bar{x}_i$. Let ϕ be an initial condition of (1) such that the i_0 -th component ϕ_{i_0} is an increasing function on $[-\tau_{i_0}, 0]$. If $\phi_{i_0}(-\tau_{i_0}) \geq \bar{x}_i$, then $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_{i_0}(t) = +\infty$.

Proof. First note that $dx_{i_0}(0)/dt \geq \beta_{i_0}(\phi_{i_0}(0))\phi_{i_0}(0)[2(1 - K_{i_0}) \int_0^{\tau_{i_0}} e^{-\gamma_{i_0} a} f_{i_0}(a) da - 1]$. Therefore, $dx_{i_0}(0)/dt > 0$, which implies that there exists $\varepsilon > 0$ such that x_{i_0} is increasing on $[-\tau_{i_0}, \varepsilon]$.

Assume there exists $\tilde{t} > 0$ such that $dx_{i_0}(\tilde{t})/dt = 0$ and $dx_{i_0}(t)/dt > 0$ for all $t \in [0, \tilde{t}]$. Using (1) and the above reasoning, we obtain $0 = dx_{i_0}(\tilde{t})/dt \geq \beta_{i_0}(x_{i_0}(\tilde{t}))x_{i_0}(\tilde{t})[2(1 - K_{i_0}) \int_0^{\tau_{i_0}} e^{-\gamma_{i_0} a} f_{i_0}(a) da - 1]$, which contradicts condition (6). Therefore, x_{i_0} is always increasing.

Now, assume x_{i_0} is bounded above such that $\lim_{t \rightarrow +\infty} x_{i_0}(t) = \alpha > 0$ and α is finite. Then we have $\lim_{t \rightarrow +\infty} dx_{i_0}(t)/dt = 0$. From (1), we obtain $0 \geq \beta_{i_0}(\alpha)\alpha[2(1 - K_{i_0}) \int_0^{\tau_{i_0}} e^{-\gamma_{i_0} a} f_{i_0}(a) da - 1]$. It follows that $\alpha = 0$, which is a contradiction. This ends the proof. \square

Let us consider the positive and decreasing function $\beta_i(x) = \beta_i^0 \theta_i^{q_i} / (\theta_i^{q_i} + x^{q_i})$, with $\beta_i^0, \theta_i > 0$ and $q_i > 1$ (see for instance [3,8]). Then $\bar{x}_i = \theta_i(q_i - 1)^{-1/q_i}$.

References

- [1] M. Adimy, F. Crauste, Global stability of a partial differential equation with distributed delay due to cellular replication, *Nonlinear Anal.* 54 (2003) 1469–1491.
- [2] M. Adimy, F. Crauste, A. El Abdllaoui, Asymptotic behavior of a discrete maturity structured system of hematopoietic stem cells dynamics with several delays, *Math. Model. Nat. Phenom.* 1 (2) (2006) 1–22.
- [3] M. Adimy, F. Crauste, A. El Abdllaoui, Discrete maturity structured model of cell differentiation with applications to acute myelogenous leukemia, *J. Biol. Syst.* 16 (3) (2008) 395–424.
- [4] M. Adimy, F. Crauste, L. Pujon-Menjouet, On the stability of a maturity structured model of cellular proliferation, *Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. A* 12 (3) (2005) 501–522.
- [5] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia, *SIAM J. Appl. Math.* 65 (4) (2005) 1328–1352.
- [6] C. Colijn, M.C. Mackey, Bifurcation and bistability in a model of hematopoietic regulation, *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 6 (2) (2007) 378–394.
- [7] J. Hale, S.M. Verduyn Lunel, *Introduction to Functional Differential Equations*, *Appl. Math. Sci.*, vol. 99, Springer-Verlag, New York, 1993.
- [8] M.C. Mackey, Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis, *Blood* 51 (1978) 941–956.
- [9] M.C. Mackey, R. Rudnicki, A new criterion for the global stability of simultaneous cell replication and maturation processes, *J. Math. Biol.* 38 (1999) 195–219.