



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Centro de Investigación en Computación



Modelación Intracelular y Extracelular del Proceso Invasivo
de un Tumor Canceroso Usando un Autómata Celular de
Red de Gas

TESIS

que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de la Computación

presenta

Roberto Castro López

Director de Tesis: M. en C. Germán Téllez Castillo

México, D.F.

Mayo de 2013



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIIP-14

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 12:00 horas del día 14 del mes de junio de 2013 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación del:

Centro de Investigación en Computación

para examinar la tesis titulada:

"Modelación intracelular y extracelular del proceso invasivo de un tumor canceroso usando un autómatas celular de red de gas"

Prescrita por el alumno:

CASTRO

Apellido paterno

LÓPEZ

Apellido materno

ROBERTO

Nombres

Con registro.

B	9	7	1	5	9	4
----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

aspirante de: **MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Director de Tesis

M. en C. Germán Téllez Castillo

Dr. Carlos Fernando Aguilar Ibáñez

Dr. Juan Carlos Cifraal Eguia

Dr. Marco Antonio Moreno Armendáriz

Dr. Gilberto Lorenzo Martínez Luna



PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
COLEGIO DE INVESTIGACIÓN
EN COMPUTACIÓN
DIRECCIÓN

Dr. Luis Antonio Vela Vargas



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D.F. el día 08 del mes Julio del año 2013, el (la) que suscribe Roberto Castro López alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias de la Computación con número de registro B971594, adscrito al Centro de Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de M. en C. Germán Téllez Castillo y cede los derechos del trabajo intitulado Modelación intracelular y extracelular del proceso invasivo de un tumor canceroso usando un autómata celular de red de gas, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección rcastro@frp.com.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Roberto Castro López

Nombre y firma

Resumen

El tumor maligno cerebral conocido como glioblastoma multiforme (GBM) muestra una conducta altamente invasiva. La propagación de las células malignas se presume es guiada por los tractos fibrosos que se ubican dentro de la materia blanca cerebral. Con el fin de comprender este proceso de expansión del tumor se diseña un autómata celular de red de gas (LGCA) el cual se concentra en la descripción local de las interacciones de las células malignas y sus células vecinas. Se consideran las interacciones de las células malignas y las células del tejido cerebral así como las interacciones de las células malignas con los tractos fibrosos del cerebro, los cuales se consideran como un prepatrón. Este prepatrón nos indica la persistencia en el movimiento de las células a lo largo de estas estructuras fibrosas. Las simulaciones muestran que con la inclusión de este prepatrón se da lugar a la aparición de una conducta invasiva y de crecimiento del tumor. Se muestra que ésta invasión de células malignas se da por la estructura cerebral que rodea a las células malignas más que por las propiedades de estas células. El sistema inmunológico lucha contra las células cancerosas invasivas.

Palabras clave: autómata celular de red de gas; crecimiento por expansión; crecimiento por expansión; glioblastoma; materia blanca; tractos fibrosos.

Abstract

The malignant brain tumour glioblastoma multiforme (GBM) displays a highly invasive behavior. Spreading of the malignant cells appears to be guided by the white matter fibre tracts within the brain. In order to understand the global growth process we introduce a lattice gas cellular automaton model which describes the local interactions between brain cells and tumour cells and between malignant cells and the fibre tracts in the brain, which are considered as a prepattern. The prepattern implies persistent individual cells motion along the fibre structure. Simulations with the model show that only the inclusion of the prepattern results in invading tumour and growing tumour islets in front of the expanding tumour bulk. The result implies that the infiltrative growth of GBMs is, in part, determined by the physical structure of the surrounding brain rather than by intrinsic properties of the tumour cells. The immunological system fight with the enemies, that is, the cancer cells that walk in the prepattern.

Keywords: automaton; expansive growth; gas cellular growth by invasion; glioblastoma; fiber tracts; lattice; white matter.

Agradecimientos

A mis padres, por obsequiarme la vida y enseñarme la forma de vivirla.

A mis hermanos, por caminar juntos.

A Elizabeth, por regalarme el mayor aliciente de mi vida.

A Abraham, mi gran amor y aliciente para batallar con mi enfermedad y sacarle provecho a la vida hasta el más pequeño instante de tiempo.

A mi Maestro German Téllez, por su paciencia para conmigo.

A Dios, por darme todo lo anterior, muchas gracias.

Índice general

Resumen	i
Abstract	i
Índice general	iii
Índice de figuras	iv
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Planteamiento del problema.	2
1.3. Objetivo.	3
1.4. Justificación.	3
2. Antecedentes	4
2.1. Autómatas Celulares.	4
2.2. Autómata Celular de Red de Gas (LGCA).	7
2.3. Sistema Inmune.	11
3. Estado del Arte	14
4. Desarrollo y Solución del Problema	19
5. Resultados	35
6. Conclusiones	55
7. Trabajo Futuro	56
Productos Obtenidos	57
Referencias	58
APÉNDICES	60
A. Glosario	60
A.1 Autómatas celulares	60
A.2 Autómatas de red de gas.	61
A.3 Cáncer	62
A.4 Sistema Inmune	63
B. Manual del Usuario	64
C. Manual del programador	65

Índice de figuras

1. Evolución de un autómatas celular de radio 1.	6
2. Vista frontal de un paciente con un tumor GBM.	19
3. Lattice inmersa en un cilindro de dimensiones infinita y periódica.	22
4. Vecindades de Von Neumann y Moore.	23
5. Densidad y flujo local de un nodo canceroso.	23
6. Ejemplo de vecindad de un nodo canceroso y un nodo del tejido cerebral.	24
7. Configuración inicial de la lattice del modelo.	25
8. Operador de interacción celular.	30
9. Operador de propagación celular.	31
10. Operador de inmunovigilancia, I	33
11. Configuración inicial de la lattice.	35
12. Dinámica con cinco iteraciones.	36
13. Dinámica $t=50$ con sistema inmune al 0%.	37
14. Dinámica $t=50$, sistema inmune al 0% y gradiente prepatrón en 0.	37
15. Dinámica $t=50$, sistema inmune al 0% y gradiente prepatrón en 0.5.	38
16. Dinámica $t=50$, sistema inmune al 0% y gradiente células cancerosas en 0.	39
17. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 0% y gradientes en 1.	39
18. Dinámica células necróticas $t=100$, sistema inmune al 0% y gradientes en 1.	40
19. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 100% y gradientes en 1.	40
20. Dinámica células necróticas $t=100$, sistema inmune al 100% y gradientes en 1.	41
21. Dinámica de la energía $t=100$, sistema inmune al 100% y gradientes en 1.	41
22. Dinámica de la energía $t=100$, sistema inmune al 0% y gradientes en 1.	41
23. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 10% y gradientes en 1.	42
24. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 10% y gradientes en 1.	42
25. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 90% y gradientes en 1.	43
26. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 90% y gradientes en 1.	43
27. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 20% y gradientes en 1.	44
28. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 20% y gradientes en 1.	44
29. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 80% y gradientes en 1.	45
30. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 80% y gradientes en 1.	45
31. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 30% y gradientes en 1.	46
32. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 30% y gradientes en 1.	46
33. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 70% y gradientes en 1.	47
34. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 70% y gradientes en 1.	47
35. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 40% y gradientes en 1.	48
36. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 40% y gradientes en 1.	48
37. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 60% y gradientes en 1.	49
38. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 60% y gradientes en 1.	49
39. Dinámica $t=100$, sistema inmune al 50% y gradientes en 1.	50
40. Vista de la frontera $t=100$, sistema inmune al 50% y gradientes en 1.	50
41. Comparativo del número de células aniquiladas.	51
42. Conducta del sistema inmune.	51
43. Comparación de simulaciones con 10 iteraciones.	53
44. Comparación de simulaciones con 50 iteraciones.	53

45. Desprendimiento de células cancerosas del tumor primario.	54
46. Pantalla principal del simulador.	63

Capítulo 1

Introducción

1.1. Antecedentes

La historia de los autómatas celulares gira en torno a tres grandes eventos, a saber, el autómata que simula la autoreproducción de Von Neumann, la popularización del juego de la vida de John Conway y Martin Gardner y la clasificación o taxonomía de los autómatas celulares de Stephen Wolfram.

Los autómatas celulares constituyen una rama de la teoría de la computación. Von Neumann marco su nacimiento al plantearse la creación de fábricas que se autoreprodujeran; idea que le fue sugerida por el matemático polaco Stanislaw Ulam, Von Neumann tenía la idea de crear un modelo matemático con el cual se pudiera mostrar la existencia del constructor universal y la autoreproducción.

El autómata celular de red de gas (LGCA) se asocia con la modelación discreta de un fluido; el LGCA está formado por una malla cuadrículada homogénea, donde las partículas se mueven en direcciones ortogonales definidas por el principio de conservación del momento.

Por otro lado, el cáncer es una enfermedad de origen genético o epigenético, caracterizada por el crecimiento sin control de las células del tumor, llevando esta situación a una variedad de consecuencias patógenas pudiendo llegar hasta la muerte.

El cáncer es una enfermedad evolutiva, es decir, que consiste de una secuencia de fenotipos que las células van adquiriendo partiendo de un tumor benigno el cual se convierte en tumor maligno y por tanto de naturaleza invasiva.

En particular existe un tumor cerebral maligno conocido como glioblastoma multiforme (GBM) el cual posee una conducta altamente invasiva, esta propagación de células malignas es guiada por los conductos fibrosos de la materia blanca cerebral, con el fin de comprender este proceso invasivo se hace uso de un modelo basado en un autómata celular de red de gas (LGCA) con el cual se describe la interacción de las células cancerosas con las células del tejido cerebral así como su interacción con los canales fibrosos de la materia blanca, estos últimos se consideran como prepatrones, o sea, que le dan cierta persistencia al movimiento de las células cancerosas a través de esta estructura fibrosa o canal.

El sistema inmune es quien se encarga de proteger al organismo de la presencia de agentes infecciosos, así como de reparar células dañadas o eliminarlas cuando sea necesario. El modelo considera la acción del sistema inmune en contra únicamente de las células cancerosas invasivas y su función es eliminarlas.

1.2. Planteamiento del problema

La proliferación de un glioblastoma se da en lugares con un alto flujo sanguíneo, este flujo suministra una gran cantidad de oxígeno al cerebro pues es el órgano que más energía gasta, la expansión del tumor se da por mitosis incontrolada produciendo de esta manera un incremento en el volumen del tumor originado por un pequeño número de células cancerosas, esta proliferación causa una deformación de aquella parte del cerebro que rodea al tumor; la apoptosis se descarta pues las células cancerosas pierden la capacidad de autoprogramar su muerte, salvo cuando la cantidad de oxígeno disminuye debido a una alta densidad de células cancerosas dando lugar a la generación de células necróticas, las cuales constituyen el núcleo del tumor [6].

La migración de las células cancerosas es el resultado de una regulación baja de las cadherinas que son quienes ejercen el control en la fuerza de la adhesión celular. Las cadherinas son una clase importante de proteínas que pueden atravesar las membranas celulares. Estas juegan un papel muy importante en la adhesión celular, asegurándose de que las células dentro de un tejido permanezcan juntas. De no funcionar correctamente esta adhesión celular, las células cancerosas comienzan a moverse de forma aislada, desplazándose más rápido en la materia blanca cerebral, debido a que está constituida por canales de fibras axónicas que son los conductos que le otorgan a las células libertad de movimiento; la materia gris por su estructura más compleja actúa como barrera natural al movimiento de las células cancerosas invasoras [1].

La terapia con genes es un tratamiento experimental que consiste en la introducción de material genético adicional (ADN o ARN) dentro de las células para que estas luchen contra las células cancerosas. Esta terapia genera una respuesta inmune la cual mejora la habilidad de las células del sistema inmunológico, tal como las células T, para luchar contra las células cancerosas [16]. La batalla se da en los tractos fibrosos que es por donde las células invasoras transitan.

Los modelos que se han desarrollado para describir la dinámica del tumor y la dinámica de la terapia genética se dividen en dos grandes categorías: la primera, que incluye a los modelos cuya característica es que se puede llegar a hacer un buen análisis matemático pero que desde el punto de vista biológico carece de relevancia. La segunda categoría, involucra a los modelos que suministran un mayor detalle de información biológica pero que debido a esta complejidad, el análisis matemático es sumamente complicado [6].

En este trabajo de tesis se plantea diseñar un modelo discreto que describa la conducta de proliferación y migración celular cancerosa generada por un glioblastoma, así como la interacción de las células T del sistema inmune con las células cancerosas migrantes usando como herramienta de modelado un autómata celular de red de gas (LGCA), el cual permita llevar a cabo un fácil análisis sobre la dinámica biológica del tumor.

1.3. Objetivo

General

Diseñar e implementar una herramienta computacional basada en un autómata celular de red de gas, que tenga la capacidad de simular la proliferación y migración de las células cancerosas de un tumor cerebral, considerando la influencia de la estructura fibrosa de la materia blanca en el desarrollo del glioblastoma multiforme y la acción del sistema inmunológico sobre las células malignas migrantes.

Particulares

- i. Diseñar un algoritmo que reproduzca la mitosis y la generación de células necróticas.
- ii. Diseñar un algoritmo que reproduzca la reorientación de las células cancerosas.
- iii. Diseñar un algoritmo que reproduzca la propagación celular a través de los canales fibrosos ubicados en la materia blanca cerebral.
- iv. Diseñar un algoritmo que reproduzca la muerte inducida de las células invasoras debido a la acción del sistema inmune.

1.4. Justificación

Comprender la dinámica de invasión de un glioblastoma y su interacción con el sistema inmune puede llevar al diseño de una herramienta computacional que sirva de apoyo en el área de la investigación médica, para comprender la prevención, detección y tratamiento de la enfermedad. Para esto se debe conocer la dinámica intracelular y extracelular que gobiernan el proceso invasivo “*in-vivo*” el cual a la fecha es poco comprendido, por esta razón empleamos un modelo matemático que permita involucrar detalles biológicos tales como la adhesión celular, la interacción celular, el movimiento celular dentro de un microespacio, la mitosis, la necrosis, la dinámica invasiva de las células cancerosas y su interacción con el sistema inmune.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1 Autómatas Celulares

En este capítulo se describen los conceptos de autómatas celular y autómatas celular de red de gas (LGCA) que son las herramientas utilizadas para la resolución del problema planteado en esta tesis.

Un autómatas celular es una representación matemática de un sistema complejo, entendiéndose a este último como la interacción no lineal entre una gran cantidad de componentes.

Un autómatas celular d -dimensional consiste de una red d -dimensional infinitamente extendida la cual representa el espacio de fenómenos, donde $d = 1, 2, \text{ o } 3$, estos valores son usados para la modelación y simulación de sistemas físicos; donde cada celda de la red se define como una célula, la cual en cada instante de tiempo tiene asociado un valor, llamado el estado de la célula el cual fluctúa sobre un conjunto finito de valores, conocido como conjunto de estados. El tiempo avanza en etapas discretas y la dinámica del autómatas está dada por una función bien definida llamada función local. La función local es usada en cada etapa de tiempo sobre cada célula con el fin de determinar su nuevo valor de estado usando como argumentos a su estado actual y el estado actual de ciertas células vecinas, las cuales forman su vecindad. Las células alteran sus estados en etapas de tiempo discreto de acuerdo a la función local. Estas alteraciones podrían o no realizarse de forma síncrona por todas las células de la red, dependiendo de la naturaleza del problema que el autómatas celular modele. Si la red es homogénea, entonces todas las células operan bajo la misma función local y por lo tanto pueden tomar uno de cualquiera de los valores del mismo conjunto de estados.

Definición: Una lattice es un arreglo regular de dimensión $d \in \mathbb{Z}^+$ cuyos elementos son llamados células. A cada célula se le asigna un valor tomado de una familia de conjuntos finitos conocidos como conjuntos de estados.

Definición: Una lattice \mathcal{L} es homogénea si todas sus células pueden tomar su valor a partir del mismo conjunto de estados \mathcal{S} .

Definición: Sea \mathcal{L} una lattice homogénea y $\mathbf{r} \in \mathcal{L}$, una célula, el estado de \mathbf{r} es un elemento $s \in \mathcal{S}$ y se dice que \mathbf{r} tiene el estado s .

Al ser la lattice un arreglo regular implica que la lattice puede ser infinita, sin embargo el implementar esto en un programa de cómputo resulta imposible, por esta razón se considera

a la lattice compuesta por un número finito de células y se implementa obedeciendo a ciertas condiciones de frontera, a saber:

1. Frontera periódica. Los bordes opuestos de la lattice se consideran conectados. En una lattice de dimensión 1, la frontera permite visualizar geoméricamente a la lattice en dos dimensiones como una circunferencia. En una lattice de dimensión 2, esta frontera permite visualizar geoméricamente a la lattice en tres dimensiones como un toroide.
2. Frontera abierta. Fuera de los bordes de la lattice se considera que existen células con un valor fijo tomado de \mathcal{S} , el conjunto de estados posibles para las células.
3. Frontera reflectora. Los valores de las células en los bordes de la lattice se consideran reflejados fuera de ésta.
4. Sin frontera. La lattice comienza con cierto tamaño finito y el espacio crece dinámicamente conforme se va requiriendo.
5. Combinación de las anteriores. En algunos extremos de la lattice se considera que ésta tiene una frontera de alguno de los tipos antes citados, mientras que en otros extremos podría tener alguna otra condición. Esto le dará a la lattice una geometría específica, por ejemplo si para una lattice en dos dimensiones se maneja una frontera periódica en dos extremos opuestos y una frontera abierta en los otros dos extremos, la lattice puede visualizarse en tres dimensiones como una banda circular.

En lo sucesivo dada una lattice \mathcal{L} , esta será considerada como una lattice homogénea finita con alguna condición de frontera; además se identificará al índice j con la j -ésima célula de \mathcal{L} , con $j \in \{0 \dots \ell-1\} \subset \mathbb{Z}$, siendo ℓ el número de células de \mathcal{L} .

Otro concepto fundamental en la definición de un autómata celular es el de vecindad, a cada célula de la lattice le corresponde un conjunto de células de la misma lattice:

Definición: Sea \mathcal{L} una lattice y sea $\mathbf{r} \in \mathcal{L}$, una célula. Una vecindad de tamaño $n \in \mathbb{Z}^+$ para \mathbf{r} es un conjunto finito de células $\mathcal{N}(\mathbf{r}) = \{\mathbf{k}_1 \dots \mathbf{k}_n\} \subset \mathcal{L}$, $\mathbf{r} = \mathbf{k}_j$ para algún j si $\mathbf{r} \in \mathcal{N}(\mathbf{r})$ o para ningún j en caso contrario.

Definición: Un Autómata Celular (AC) es una 4-tupla $(\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, \mathcal{f})$ tal que:

1. \mathcal{L} es una lattice d -dimensional, con $d \in \mathbb{Z}^+$. En el caso de una lattice finita, esta consiste de ℓ células, y se implementa con una cierta condición de frontera.
2. $\mathcal{S} = \{0, 1, 2, \dots, k-1\}$ es un conjunto finito de k valores llamados estados.
3. \mathcal{N} es un conjunto de vecindades, definido por $\mathcal{N} = \{\mathcal{N}(\mathbf{r}) \mid \mathbf{r} \in \mathcal{L}\}$, donde \mathbf{r} es una célula y $\mathcal{N}(\mathbf{r})$ es la vecindad de \mathbf{r} .
4. $\mathcal{f}: \mathcal{S}^n \rightarrow \mathcal{S}$ es una función llamada función de transición o función local. Esta función se aplica en cada paso discreto de tiempo sobre todas las células de \mathcal{L} , esta

función toma como argumentos los estados de las células de la vecindad de la célula r , $\mathcal{N}(r)$, y regresa como resultado su nuevo valor de estado.

Definición: Un AC $\mathcal{A} = (\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, f)$ se dice que es homogéneo, si y solamente si:

1. \mathcal{L} es homogénea.
2. f se aplica a cada paso discreto de tiempo sobre todas las células de \mathcal{L} por igual.

Si por lo menos se cumple que la lattice es un arreglo regular, diremos que \mathcal{A} es un AC de lattice homogénea.

Al conjunto de estados de todas las células del AC en un tiempo t se le conoce como la configuración del AC para el instante de tiempo t .

Definición: Sea $\mathcal{A} = (\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, f)$ un AC. Una configuración de \mathcal{A} es una función $\mathcal{C}_t : \mathcal{L} \rightarrow \mathcal{S}$ que asocia a cada célula de la lattice \mathcal{L} en el tiempo t con un estado de \mathcal{S} .

Dada una configuración, asignarle nuevos estados a todas las células para generar una nueva configuración, a través de la función de transición del AC, se conoce como función global.

Definición: Sea $\mathcal{A} = (\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, f)$ un AC. La función global es una función $\mathcal{F} : \mathcal{L} \rightarrow \mathcal{L}$ que se aplica evaluando f sobre cada una de las células del conjunto de células del AC en el tiempo t (es decir, sobre una configuración \mathcal{C}_t del AC en el tiempo t) y regresa nuevos valores para todas las células del AC (es decir, se pasa de la configuración \mathcal{C}_t de \mathcal{A} , desde el tiempo t a una nueva configuración \mathcal{C}_{t+1} de \mathcal{A} en el tiempo $t + 1$).

Ejemplo: la figura 1 muestra un autómata celular uno-dimensional.

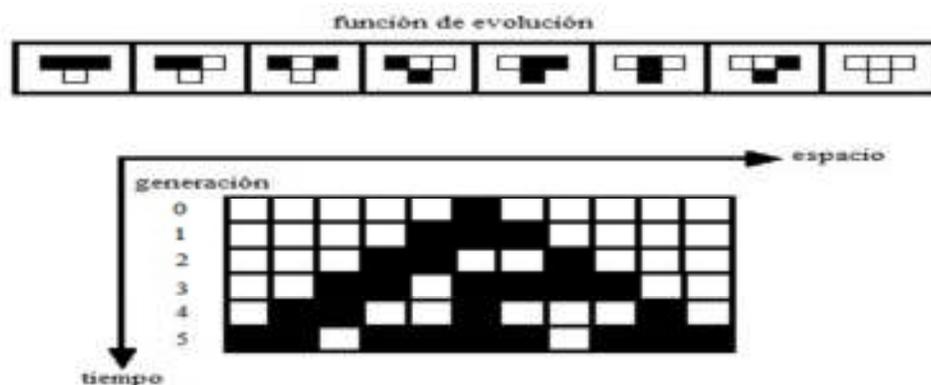


Figura 1. Evolución de un autómata celular de radio 1, la función de evolución se muestra de manera explícita donde célula=1 está representada en color negro y célula=0 lo está en blanco; en la generación inicial y en la sexta célula que está en 1, se tiene que la regla para determinar el valor de la célula en la siguiente generación está dada por $f(0,1,0)=1$.

2.2 Autómata Celular de Red de Gas (LGCA)

En 1986 Uriel Frish, Brosl Hasslacher, e Yves Pomeau demostraron que el movimiento interno de un fluido, no tiene que ser tan detallado como la dinámica molecular real, esto con el fin de dar lugar a la mecánica de fluido realista. Esto implica que un fluido puede ser modelado y simulado por medio de un conjunto de partículas ficticias con igual masa y moviéndose con la misma rapidez, aunque con dirección diferente (vector velocidad). El autómata celular de red de gas (LGCA) es un método, que es diferente a la dinámica molecular por un lado y por otro a los métodos basados en la discretización de un sistema de ecuaciones diferenciales parciales no lineales. La ecuación de Navier-Stokes junto con la ecuación de continuidad, son conocidas por describir la conducta de un fluido en una amplia gama de situaciones, desde una corriente no turbulenta de un río hasta condiciones atmosféricas extremas con turbulencias complejas. A saber:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0 \quad 1$$

donde ρ es la densidad del fluido y \mathbf{u} su velocidad, la ecuación 1 se simplifica cuando la densidad es constante, es decir, se tiene un fluido incompresible esto da lugar a la ecuación siguiente:

$$\mathbf{u} \cdot \nabla = 0 \quad 2$$

Diferentes fluidos como el aire, agua o aceite se caracterizan por tener diferentes valores de masa, densidad y viscosidad. Los flujos incompresibles de estos fluidos obedecen de la misma forma a la ecuación de Navier-Stokes, mientras que sus interacciones microscópicas son muy diferentes. Esta ecuación es no lineal lo que implica que tener una solución analítica es una excepción; además pertenece a la segunda ley del movimiento de Newton lo que significa que la razón de cambio del momento de una partícula en el fluido es igual a la fuerza total que actúa sobre dicha partícula.

Al considerar a cualquier fluido formado por una gran cantidad de partículas ficticias, podemos imaginarlas habitando una red o malla la cual estará preparada para que ahí las partículas se muevan, siempre cuidando de respetar el principio de exclusión, a saber, que dos partículas no ocupen el mismo espacio en el mismo instante de tiempo, si dos o más partículas llegan al mismo sitio, pueden chocar, algunas colisiones pueden ocasionar que las partículas se dispersen, lo que significa que su velocidad cambia, mientras que otras no. Cabe notar que las colisiones no cambian el número total de partículas, ni el vector suma de sus desplazamientos, ni la masa y tampoco el momento, es decir, estos se conservan. La conservación del momento y de la masa, permite obtener una ecuación que describe la evolución de estas cantidades en el modelo.

Un autómata celular de red de gas (LGCA) es un autómata celular que tiene un conjunto de estados, así como una dinámica propia.

Se tiene una lattice cuadrada regular d -dimensional, $\mathcal{L} = L_1 \times \dots \times L_d$, donde L_1, \dots, L_d son las dimensiones de la lattice. En el modelo aquí presentado se tendrá una lattice de dos dimensiones, $d = 2$. Las partículas se mueven sobre la lattice discreta con velocidades discretas, es decir, que las partículas saltan en pasos de tiempo discretos $k \in \mathbb{N}$ de un nodo a otro nodo vecino.

Existe un conjunto de canales de velocidad $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$, $i = 1 \dots b$, asociado con cada nodo $\mathbf{r} \in \mathcal{L} \subset \mathbb{Z}^d$ de la lattice. El parámetro b es el número de coordinación y representa al número de canales de desplazamiento dentro de un nodo y coincide con el número de vecinos que tiene cada nodo en la lattice. En particular, el conjunto de canales de velocidad para una lattice cuadrada, se representa por medio de los siguientes vectores:

$$\mathbf{c}_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbf{c}_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}, \mathbf{c}_3 = \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbf{c}_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \end{pmatrix} \text{ y } \mathbf{c}_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad 3$$

Se introduce una variable $\beta \in \mathbb{N}_0 = \mathbb{N} \cup \{0\}$ que representa al número de canales del nodo con velocidad cero o canales de reposo $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$, $b < i \leq b + \beta$. Además se impone el principio de exclusión. Este requiere que no más de una partícula pueda estar dentro del mismo canal al mismo tiempo. Una consecuencia de lo anterior es que cada nodo \mathbf{r} puede almacenar solo $\tilde{b} = b + \beta$ partículas, las cuales se encuentran distribuidas en diferentes canales $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$ cada canal podrá albergar máximo una partícula. De acuerdo a lo anterior el estado $\mathbf{s}(\mathbf{r})$ de un nodo \mathbf{r} está dado por la ecuación 4:

$$\mathbf{s}(\mathbf{r}) = (\eta_1(\mathbf{r}), \dots, \eta_{\tilde{b}}(\mathbf{r})) = \boldsymbol{\eta}(\mathbf{r}) \quad 4$$

donde $\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r})$ es llamada la configuración del nodo y las cantidades $\eta_i(\mathbf{r}) \in \{0, 1\}$, $i=1, \dots, \tilde{b}$ son llamadas los números de ocupación, las cuales son variables booleanas que indican la presencia ($\eta_i(\mathbf{r}) = 1$) o ausencia ($\eta_i(\mathbf{r}) = 0$) de una partícula en el respectivo canal $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$.

Es decir, el conjunto de estados elementales posibles \mathcal{E} de un solo nodo está dado por:

$$\mathcal{E} = \{0, 1\}^{\tilde{b}} \quad 5$$

La densidad de un nodo \mathbf{r} es la cantidad total de partículas presentes en un instante de tiempo $k \in \mathbb{N}$ y se denota por:

$$n(\mathbf{r},k) := \sum_{i=1}^{\tilde{b}} \eta_i(\mathbf{r},k) \quad 6$$

La configuración global de la lattice en el tiempo k está dada por:

$$\boldsymbol{\eta}(k) := \{\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k)\}_{\mathbf{r} \in \mathcal{L}} \quad 7$$

Para cualquier nodo $\mathbf{r} \in \mathcal{L}$, la vecindad de \mathbf{r} , $\mathcal{N}_b(\mathbf{r})$, es una lista finita de nodos vecinos y se define como:

$$\mathcal{N}_b(\mathbf{r}) := \{\mathbf{r} + \mathbf{c}_i : \mathbf{c}_i \in \mathcal{N}_b, i = 1 \dots b\} \quad 8$$

En un LGCA multicomponente, puede existir una cantidad ζ de diferentes tipos de partículas σ que residen en diferentes lattices \mathcal{L}_σ y que en cada lattice independiente se cumple el principio de exclusión. El estado de un nodo \mathbf{r} de tal autómeta está dado por:

$$\mathbf{s}(\mathbf{r},k) := \boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k) = \{\boldsymbol{\eta}_\sigma(\mathbf{r},k)\}_{\sigma=1 \dots \zeta} = \{\eta_{\sigma,1}(\mathbf{r},k) \dots \eta_{\sigma,\tilde{b}}(\mathbf{r},k)\}_{\sigma=1 \dots \zeta} \in \mathcal{E} = \{0,1\}^{\tilde{b}\zeta} \quad 9$$

La dinámica del LGCA surge de una aplicación repetitiva de operadores locales, a saber:

1. Interacción.
2. Propagación.
3. Inmunovigilancia.

Estos operadores se aplican de manera simultánea a todos los nodos de la lattice durante cada instante de tiempo discreto. La aplicación de estos operadores debe satisfacer el principio de exclusión.

Con el operador de interacción \mathcal{R}^C , las partículas pueden cambiar de canal dentro del nodo y/o ser creadas o destruidas. El operador de interacción regula el movimiento de una partícula dentro de un nodo, así como su nacimiento y/o muerte. La evolución en el tiempo de un estado $\mathbf{s}(\mathbf{r},k) = \boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k) \in \{0,1\}^{\tilde{b}}$ en un LGCA está determinada por la evolución temporal de los números de ocupación $\eta_i(\mathbf{r},k)$ con $i \in \{1, \dots, \tilde{b}\}$ para todo nodo \mathbf{r} en el instante de tiempo k . El estado de un número de ocupación $\eta_i(\mathbf{r},k)$ antes de aplicarle el operador de interacción es remplazado por un nuevo estado de post-interacción $\eta_i^C(\mathbf{r},k)$ el cual se determina por:

$$\eta_i^C(\mathbf{r},k) = \mathcal{R}_i^C(\{\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k) : \mathbf{r} \in \mathcal{N}_b(\mathbf{r})\}) \quad 10$$

$$\mathcal{R}^C(\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k) : \mathbf{r} \in \mathcal{N}_b(\mathbf{r})) = (\mathcal{R}_i^C(\{\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k) : \mathbf{r} \in \mathcal{N}_b(\mathbf{r})\})) = \mathbf{z}, \text{ con } i = 1 \dots \tilde{b} \quad 11$$

Este cambio de estado se lleva a cabo con una probabilidad:

$$\mathbb{P}(\{\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r},k) : \mathbf{r} \in \mathcal{N}_b(\mathbf{r})\} \rightarrow \mathbf{z}) \text{ con } \mathbf{z} \in \{0,1\}^{\tilde{b}} \quad 12$$

Esta probabilidad de transición es independiente del tiempo.

En la etapa donde se aplica el operador de propagación P , algunas partículas se mueven de manera simultánea hacia otros nodos que se encuentran en la dirección que indica su velocidad, es decir, una partícula que se encuentra en el canal de velocidad $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$ en el tiempo k se mueve a otro canal $(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, \mathbf{c}_i)$ durante un paso de tiempo. Aquí, $m \in \mathbb{N}_0$ determina la velocidad de la partícula y $m\mathbf{c}_i$ la translocación de la partícula. Todas las partículas residentes en un canal de velocidad se mueven una cantidad de m unidades sobre la lattice, respetando el principio de exclusión. Las partículas que ocupan los canales de reposo o de velocidad cero por definición no se mueven. En términos de los números de ocupación, el estado de un canal $(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, \mathbf{c}_i)$ después de haberse aplicado el operador de propagación esta dado por:

$$\eta_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) = \eta_i^P(\mathbf{r}, k), \mathbf{c}_i \in \mathcal{N}_b(\mathbf{r}) \quad 13$$

donde $\tau \in \mathbb{N}$ e indica un nuevo instante de tiempo del autómata. El operador de propagación conserva la masa y el momento. Si únicamente se aplica el operador de propagación las partículas simplemente se moverán siguiendo direcciones lineales que corresponderán a la dirección de sus velocidades respectivas.

Si se lleva a cabo una combinación interactiva en la dinámica de evolución del LGCA con los operadores de interacción y de propagación implica lo siguiente:

$$\eta_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) = \eta_i^{CP}(\mathbf{r}, k) \quad 14$$

Todo lo anterior puede ser reescrito por medio de las ecuaciones de diferencia microdinámicas:

$$\eta_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) - \eta_i(\mathbf{r}, k) = \eta_i^{CP}(\mathbf{r}, k) - \eta_i(\mathbf{r}, k) =: \mathcal{C}_i(\boldsymbol{\eta}_{\mathcal{N}(\mathbf{r})}(k)), i = 1 \dots \tilde{b} \quad 15$$

donde se define a \mathcal{C}_i como el cambio en el número de ocupación debido a las interacciones, tal que:

$$C_i(\eta_{N(r)}(k)) = \begin{cases} 1, \text{ se crea una partícula en el canal } (r, c_i) \\ 0, \text{ no existe ningun cambio en el canal } (r, c_i) \\ -1, \text{ se elimina a la partícula en el canal } (r, c_i) \end{cases} \quad 16$$

En un sistema multicomponente con $\sigma = 1 \dots \zeta$ componentes, se tiene la ecuación:

$$\eta_{\sigma,i}^{\text{CP}}(\mathbf{r}, k) - \eta_{\sigma,i}(\mathbf{r} + m_\sigma \mathbf{c}_i, k + \tau) - \eta_{\sigma,i}(\mathbf{r}, k) =: C_{\sigma,i}(\boldsymbol{\eta}_{N(r)}(k)) \text{ para } i = 1 \dots \tilde{b} \quad 17$$

con $m_\sigma \in \mathbb{N}_0$ para cada componente $\sigma = 1 \dots \zeta$. Aquí, el cambio en los números de ocupación debido a la interacción está dado por:

$$C_{\sigma,i}(\eta_{N(r)}(k)) = \begin{cases} 1, \text{ se crea una partícula en el canal } (r, c_i)_\sigma \\ 0, \text{ no existe ningun cambio en el canal } (r, c_i)_\sigma \\ -1, \text{ se elimina a la partícula en el canal } (r, c_i)_\sigma \end{cases} \quad 18$$

donde $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)_\sigma$ especifica el i -ésimo canal en el nodo \mathbf{r} ubicado en la lattice \mathcal{L}_σ .

Se asume que la función de evolución del autómata es de naturaleza probabilística pero cuando hablamos de reglas deterministas estas se consideran como un caso particular de las reglas probabilísticas, con la diferencia que aquí los eventos tienen una probabilidad de ocurrir de un 100%. La evolución que gobierna la conducta del LGCA es de naturaleza estocástica.

La teoría cinética discreta es una teoría que describe la evolución de partículas que interactúan en el espacio-tiempo. Con ello se analizan sistemas compuestos por células; los tumores pueden ser vistos como sistemas biológicos multicelulares.

2.3 Sistema Inmune

Una de las principales tareas del sistema inmune es mantener al organismo sano. Algunos microorganismos patógenos que invaden el organismo pueden resultar dañinos para éste. Los antígenos son moléculas que se encuentran expresadas en la superficie de los microorganismos patógenos que pueden ser reconocidos por el sistema inmune y que además son capaces de dar inicio a la respuesta inmune para eliminarlos.

Uno de los mecanismos que intenta dar una explicación sobre como el sistema inmune combate contra un antígeno es conocido como el principio de selección clonal.

Cuando se detecta la presencia de algún agente invasor, aquellos linfocitos con afinidad más alta con respecto al invasor, sufren un proceso de clonación seguido de una mutación

de gran magnitud o hipermutación. Posterior a esta clonación y mutación los linfocitos se convierten en grandes fábricas de producción de anticuerpos que eliminaran y neutralizaran a los antígenos invasores. Una vez terminado su trabajo, el exceso de linfocitos es eliminado. Sin embargo, una parte de ellos permanece en el organismo circulando por un largo periodo de tiempo actuando como células de memoria, tal que, cuando se presenta el microorganismo patógeno con el mismo tipo de antígeno en su superficie, la respuesta del sistema inmune es más rápida y eficiente. A tal respuesta se le llama respuesta secundaria.

El sistema inmune trabaja por niveles de defensa, a saber:

Barrera física. Primer nivel de defensa formado por las barreras físicas como la piel y las mucosas. Esta barrera es tal para cualquier tipo de antígeno que se presente.

Condiciones fisiológicas. Hace referencia a las condiciones de tipo fisiológico que no son favorables para la sobrevivencia de los antígenos, tales como la temperatura y el pH del órgano donde el antígeno se encuentre.

Respuesta inmune innata. Los actores principales de este tipo de respuesta son las células llamadas fagocitos, en particular los macrófagos, los cuales ingieren a los antígenos para hacer más fácil su eliminación. Una de sus principales funciones es activar el siguiente nivel de defensa que tiene que ver con una respuesta adaptativa o aprendida.

Respuesta inmune adaptativa o aprendida. Esta es representada principalmente por las células llamadas linfocitos. Estas células tienen la característica de poseer memoria y de aprender, además de ser específica al tipo de antígeno que se presente. Las células representativas de esta respuesta son las células blancas llamadas linfocitos: B y T. Los linfocitos B maduran en la médula ósea. Este proceso de maduración consiste principalmente en llevar a cabo un reclutamiento de aquellas que sean capaces de reaccionar ante agentes externos o mutantes como las células cancerosas, y en cambio no lo hagan con las células propias del sistema. De manera que, los linfocitos son expuestos ante un número de células propias del organismo, y se permite sobrevivir a aquellos que no presenta ninguna reacción. De esta forma, las células maduras serán capaces de reconocer y reaccionar únicamente ante agentes externos, evitando así posibles autoataques. Los detectores del sistema inmune son capaces de reconocer una variedad de diferentes antígenos. El genoma humano posee una variedad de 10^6 . La diversidad que presentan los detectores del sistema inmune, se debe principalmente a que son creados mediante la combinación de segmentos de ADN que seleccionan de manera aleatoria, y posteriormente al proceso de mutación al que son sometidos. Ante la presencia de un antígeno los linfocitos B secretan una sustancia llamada anticuerpo tal que posean la forma específica del antígeno, es decir, los más afines serán estimulados con el fin de que procedan con la eliminación de tal antígeno. Los anticuerpos poseen en su estructura una región específica que es capaz de reconocer a los antígenos, conocida con el nombre de paratope; a su vez la

parte del antígeno que puede ser reconocida por los anticuerpos es llamada epitope. Cada linfocito B posee en su superficie anticuerpos con el mismo tipo de paratope. Sin embargo, los antígenos poseen diferentes tipos de epitopes, tal que, un mismo antígeno puede activar varios linfocitos al mismo tiempo, es decir, que puede ser reconocido por varios y diferentes linfocitos.

Las células cancerosas derivan de células normales que han sufrido transformaciones que llevan a la célula a una proliferación incontrolada asociada a cambios en el metabolismo y a la diferenciación celular, tales células malignas invaden tejidos vecinos y con frecuencia colonizan sitios distantes al tejido de origen, proceso conocido como metástasis. Diariamente se generan en el organismo células con transformaciones potencialmente malignas, que debido a un proceso que se conoce como inmunovigilancia, son eliminadas sin llegar a evolucionar como tumores establecidos.

Capítulo 3

Estado del Arte

El tumor cerebral maligno conocido como glioblastoma multiforme (GBM) muestra una conducta altamente invasiva. Una hipótesis establece que la propagación de las células invasivas es guiada por medio de los tractos fibrosos de la materia blanca cerebral [1].

Existen más de 120 diferentes tipos de tumores que pueden desarrollarse en el cerebro humano. Se considera que los gliomas son originados a partir de las células gliales o de sus precursores, y una cantidad de entre el 30-40% son neoplasmas intracraneales. En la actualidad, una gran cantidad de investigación se dedica a obtener una mejor comprensión de los mecanismos moleculares que conducen a la formación, crecimiento y transformación maligna de los tumores cerebrales. De particular interés son los genes y las alteraciones genéticas involucradas en este proceso. Observaciones clínicas y métodos experimentales han sido desarrollados con el fin de permitir la investigación del proceso de invasión de un tumor canceroso. Los intentos por relacionar los resultados de estos experimentos *in vitro* con las observaciones clínicas han producido resultados insatisfactorios.

Un mejor entendimiento de la dinámica de la formación y crecimiento de un tumor puede obtenerse a partir de un modelo matemático. Los modelos matemáticos pueden llegar a producir mejores resultados que las observaciones clínicas por el hecho de que con estos modelos se pueden predecir los resultados de la aplicación de tratamientos muy bien definidos que son administrados a los enfermos, tomando en cuenta que hay una gran variedad de modelos para el tumor en crecimiento que cubren sus aspectos morfológicos y funcionales.

El más común pero también el más maligno de los gliomas es el glioblastoma multiforme (GBM). La terapia convencional para el GBM consiste en una microcirugía que extirpa la masa que forma el tumor seguido de radiaciones. La quimioterapia se prescribe en pacientes con recurrencia del tumor. La tasa media de supervivencia no excede de los 10 a los 16 meses aunque hay un porcentaje de pacientes que logran sobrevivir por varios años.

La proximidad del tumor con áreas del cerebro que son vitales, así como la misma estructura del cerebro son aspectos limitantes en la ejecución de las microcirugías que eliminan a un GBM. Pacientes con una expectativa de vida limitada frecuentemente no soportan una reducción significativa de su calidad de vida relacionada a serios déficits neurológicos. Las estrategias quirúrgicas generalmente se eligen en base a la experiencia personal o a la intuición por parte del equipo de médicos, parámetros bastante subjetivos, lo ideal es formalizar el análisis de elección de los factores antes mencionados. Los efectos de la radiación y la quimioterapia dependen de la localización del tumor, tamaño, geometría y

de la estructura del tejido, así como de factores biológicos. La dosis de radiación que se suministra con seguridad está limitada por la radiosensibilidad de los tejidos vecinos.

Un GBM típico consiste de una masa vascularizada de forma irregular con un corazón necrótico, no existe una frontera bien delimitada entre el tumor y la parte del tejido cerebral vecino. Las células del tumor se infiltran en el tejido cerebral circundante y pueden llegar a ser encontradas a grandes distancias de la masa que compone al tumor principal en áreas apenas visibles por los análisis histopatológicos de rutina.

El modelado matemático de los gliomas tiene como objetivo una mejor y profunda comprensión de los procesos biológicos que ahí suceden. El conocimiento que se deriva de tales modelos suministra una muestra de la esencia de la biología y la física del tumor, al igual que da luz para poder innovar tratamientos en contra de esta enfermedad. Aunque una revisión técnica de los modelos matemáticos implementados puede conducir a discusiones fructíferas entre biomatemáticos, sin embargo esta puede pasar por alto al principal grupo interesado en este tipo de investigación, a saber, los biomédicos. Por lo tanto, se considera de suma importancia llevar a cabo esta revisión sobre los modelos del GBM de tal forma que resulte útil para los dos grupos de científicos, es decir, el teórico y práctico.

Los modelos matemáticos para las terapias contra los gliomas incluyen la quimioterapia, la intervención quirúrgica y la radiación.

Las terapias contra el cáncer aún se encuentran en estados básicos, aunque existen terapias exitosas siempre y cuando el cáncer sea detectado en sus etapas tempranas. Existe un nuevo tipo de terapia la cual es conocida como terapia genética.

Los genes se localizan dentro de los cromosomas de todas las células que forman el cuerpo del ser humano y forman el ADN. Los seres humanos tenemos aproximadamente 35,000 genes. La terapia con genes es un tratamiento experimental que en la actualidad se encuentra clínicamente en la etapa de pruebas y consiste en la introducción de material genético dentro de las células con el objetivo de que luchen en contra del cáncer. Existen varias terapias donde se involucran los genes que están siendo probadas. Primero, se intenta reemplazar genes que han mutado por genes sanos [10]. Segundo, se intenta colocar genes sanos dentro del tumor con el fin de que actúen como bombas suicidas una vez que estas son activadas por medio de ciertas drogas que le son administradas al paciente [11]. De forma semejante a los genes suicidas, una tercera opción es insertar genes dentro de los tumores de tal manera que los convierten más susceptibles a tratamientos tales como la quimioterapia y la radioterapia. Y finalmente, la terapia con genes es usada para generar una respuesta del sistema inmune en contra de las células cancerosas a través de mejorar la habilidad de las células T con el fin de contrarrestar a las células cancerosas [12].

Los modelos matemáticos que han sido implementados desde hace 50 años ayudan a descifrar diferentes aspectos de los sistemas complejos en el área de la biología. En

particular, el modelado matemático ha tenido un fuerte impacto en la comprensión de la biología del cáncer y de su tratamiento [13].

Desde hace 40 años, se han desarrollado modelos matemáticos con el fin de describir muchos aspectos del cáncer a partir de la dinámica de crecimiento de un tumor [14], de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes y de la manera en que los vasos se distribuyen en un órgano, hasta la respuesta del sistema inmune en contra de un tumor.

Los modelos que describen la relación del tumor con el sistema inmune tienen su origen desde principios de la de cada de los años noventa y han evolucionado capturando aspectos más complejos de la respuesta del sistema inmune a una escala molecular. Por ejemplo, un aspecto importante de la inmunidad es el reconocimiento de antígenos extraños al cuerpo del paciente, un antígeno es una molécula que tiene la capacidad de producir una respuesta del sistema inmune adaptativo por medio de la activación de los linfocitos. Un antígeno especializado se presenta en células como los macrófagos y las células dendríticas que forman células de inmunidad, tales como las células T, las cuales son entrenadas para responder y limpiar el material extraño como bacterias y virus. Las células del tumor comenzaron ellas mismas a convertirse en agentes extraños al organismo huésped, el nivel de resistencia de un tumor a los antígenos puede ser débil, tanto como el sistema inmune humano este entrenado para no atacarse a sí mismo.

En años recientes se ha acumulado por medio de trabajos de investigación una cantidad considerable de indicadores que sugieren que el sistema inmune puede reconocer y eliminar tumores malignos [15]. Una gran cantidad de investigaciones se han enfocado en mejorar la actividad antitumoral, por medio de simular al sistema inmune con vacunas o por inyección directa de células T [16]. El desarrollo de poderosas inmunoterapias contra el cáncer requiere primero de comprender los mecanismos que gobiernan la dinámica del crecimiento de un tumor.

Las investigaciones de inmunoterapia en contra del cáncer se han enfocado en primer lugar en estudiar la actividad de anti-tumor de las células T. Se ha mostrado experimentalmente que estas células del sistema inmune pueden matar por medio de la rotura de la membrana celular a las células del tumor de forma efectiva [17]. Por esta razón, una gran cantidad de modelos para el sistema tumor-sistema inmune basados en ecuaciones diferenciales ordinarias se enfocan en las interacciones entre los glóbulos blancos y las células del tumor, algunos modelos también incluyen la relación con las células del tejido sano. Muchos de los modelos incorporan estrategias terapéuticas como la transferencia de células T activadas.

La invasión de células cancerosas se reconoce como un fenómeno complejo el cual involucra procesos en diferentes escalas de espacio y tiempo [1][2]. El modelado

matemático constituye una herramienta valiosa en el análisis de este tipo de fenómenos complejos, pues permite describir y ver la relación que existe entre estos procesos [5].

Existen diferentes escalas en las que se manifiesta la invasión de células con cáncer y son la molecular, la celular y la de tejido:

1. La escala molecular hace referencia a todos aquellos fenómenos a nivel sub-celular. En particular, a la regulación de las cadherinas, que son aquellas moléculas que mantienen la unión celular y por tanto la integridad de los tejidos.
2. La escala celular hace referencia a las interacciones celulares, trata con la dinámica de una población de células que se rige por medio de la adhesión, la inhibición al contacto, la quimiotaxis, la haptotaxis, etc.
3. La escala de tejido se concentra en todo proceso a nivel de tejido, tomando en consideración cantidades macroscópicas tales como el volumen del tejido, el flujo de sangre, etc.

La dinámica del tumor involucra estas tres escalas, a saber, las alteraciones genéticas pueden conducir a crear células con una conducta invasiva (escala molecular) las cuales tendrán la capacidad de migrar (escala celular) y jugar el papel de una señal de difusión (escala de tejido).

Existe literatura acerca de estudios sobre modelos matemáticos que se enfocan sobre la etapa invasiva de un tumor canceroso. Se mencionan algunas con sus respectivas áreas de interés [8].

Varios autores han desarrollado modelos matemáticos que analizan el efecto de la matriz extracelular en el movimiento de las células del tumor, es decir, aquí se trata de ver como las células cancerosas sobrepasan las barreras de los tejidos huésped. Un particular interés es la influencia del medio ambiente cerebral (canales fibrosos) en la evolución del glioblastoma multiforme [9].

Un aspecto de interés en la invasión del tumor es la velocidad de invasión. Se han desarrollados modelos macroscópicos con el fin de modelar el crecimiento en el espacio y a través del tiempo junto con la velocidad de invasión, este fenómeno se asume como una onda de propagación. Tales modelos conectan la velocidad de invasión con las razones de proliferación y migración [5].

Los modelos que estudian la emergencia de la conducta invasiva de un tumor investigan las condiciones bajo las cuales las células del tumor adquieren las capacidades bajo las cuales un tumor se considera como de naturaleza invasiva [4].

Se han desarrollado modelos computacionales con el fin de poder predecir la evolución de un tumor *in vivo* en el espacio-tiempo [3]. Swanson modelo la proliferación y migración de un tumor canceroso cerebral en base a datos clínicos y calculo la geometría anatómica real

de la evolución del tumor en el espacio-tiempo [3]. También existen modelos multi-escala que intentan suministrar una plataforma computacional que permita las predicciones *in vivo*.

Generalmente los modelos se dividen en dos categorías, a saber, la primera tiene que ver con el desarrollo de modelos matemáticos del tumor pero simplificados esto lleva a un análisis matemático factible pero desde el punto de vista biológico tienen una falta de relevancia. La segunda categoría trata con modelos computacionales que incluyen un alto nivel de detalles biológicos generando con ello modelos matemáticos complejos difíciles de analizar. En este trabajo se trata con un modelo que medie entre ambas categorías.

Capítulo 4

Desarrollo y Solución del Problema

En este capítulo se transita de la descripción del problema por medio de una serie de hipótesis consideradas para crear el modelo matemático del glioblastoma multiforme hasta el modelo mismo basado en un autómata celular de red de gas, con el cual se llevaran a cabo las simulaciones de los procesos de expansión, invasión e interacción con el sistema inmune.

Un glioblastoma multiforme (GBM) típico consiste de una masa amorfa sólida formada por muchos vasos sanguíneos y un corazón o núcleo necrótico. No existe una frontera bien definida entre el tumor y el tejido cerebral, las células del tumor se infiltran en el tejido cerebral que lo rodea, encontrándose estas células a distancias muy lejanas y que son apenas detectables.

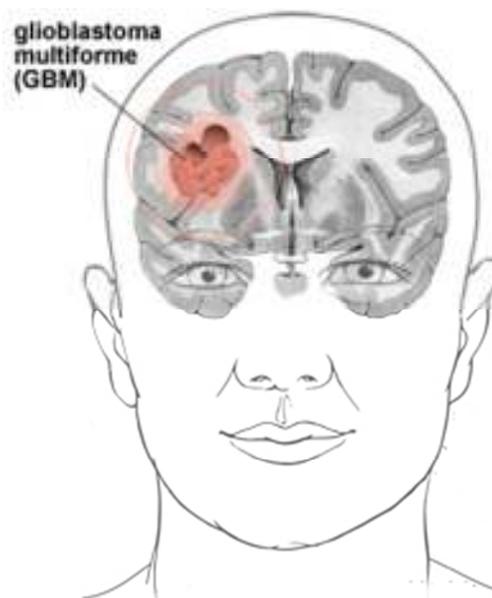


Figura 2. Imagen frontal de un paciente con un tumor GBM.

El GBM crece a través de los siguientes procesos, a saber, la expansión, esta tiene lugar en regiones con alto flujo sanguíneo. El volumen del tumor se incrementa debido al proceso de mitosis incontrolada a partir de unas pocas células malignas, sufriendo deformación la parte del cerebro que rodea al tumor pero sin ser destruido el tejido cerebral. La invasión, se manifiesta en las estructuras fibrosas de la materia blanca cerebral, aquí las células se mueven de forma aislada que ocasionalmente a su paso destruyen tejido cerebral [1]. Estas células se mueven más rápido en la materia blanca que en la materia gris, debido a que la materia blanca está constituida por canales de fibras axónicas las cuales les otorgan una

cierta libertad de movimiento generándose así la invasión [18]. La materia gris posee una estructura más compleja lo que constituye una barrera natural para el desplazamiento de las células cancerosas.

Existe evidencia de que el desplazamiento de las células cancerosas es controlado por el proceso de adhesión celular cuyo papel es mantener a las células unidas [18]. Las rutas usadas por las células cancerosas para moverse son semejantes a las rutas que siguen las células del tallo cerebral, entonces las células cancerosas al tener una conducta alterada siguen estos rastros pues ahora se comportan como lo hacen las células neuronales que siguen estas rutas de comunicación entre el cerebro, la medula espinal y los nervios periféricos.

Con el fin de comprender la naturaleza del GBM es necesario crear un escenario matemático con el cual se pueda modelar la expansión del tumor y la invasión de las células cancerosas, en términos de que las células cancerosas nacen, crecen y se multiplican prolíficamente en una determinada región del cerebro; con respecto al movimiento, la dirección es esencial y se determina por el gradiente de nutrientes, esto significa que las células se mueven hacia donde existe una mayor cantidad de nutrientes que les permita sobrevivir; el gradiente de nutrientes es la pista a seguir que dejan las células neuronales y los vasos sanguíneos en el tallo cerebral [4].

Se considera la escala microscópica del sistema, donde las entidades fundamentales son las células cancerosas y las células del tejido cerebral, así como las células necróticas que forman el núcleo del tumor, a saber, una alteración genética conduce a un comportamiento anormal de las células (escala molecular) y por lo tanto tienen estas células la capacidad de proliferar de manera incontrolada y seguir la ruta de las células neuronales con el fin de emigrar (escala celular) y además interactúan con señales de difusión (escala a nivel de tejido) [6].

Se establecen tres tipos de nodos o fenómenos que ocurren dentro del universo (lattice), a saber, los nodos cancerosos, los de tejido cerebral y los no definidos. Cada tipo de nodo representa a diferentes fenómenos que ocurren en sus respectivos universos, a pesar de que existen tres universos paralelos solo el universo con nodos cancerosos es quien contendrá reglas de evolución.

Las reglas del autómatas celular se mimetizan al proceso que tiene el tumor a escala celular, como la adhesión. La frontera de la lattice del autómatas celular está definida de forma discreta y permite investigar lo que sucede en las fronteras del tumor pero sobre todo la frontera que forma con el tejido cerebral. El movimiento de las células cancerosas a través de medios heterogéneos involucra fenómenos que se establecen en diferentes escalas espacio-tiempo. Un modelo macroscópico no nos permite capturar estos fenómenos. Sin

embargo, con un LGCA es posible incorporar las diferentes escalas involucradas, es decir, molecular, celular y de tejido.

El LGCA se ha asociado como un modelo discreto para un fluido por lo tanto esta formado por una red cuadrículada, donde las partículas se mueven en direcciones ortogonales consecuencia de la conservación del momento. Se sabe que para describir el movimiento de un cuerpo se debe de conocer su posición, velocidad y aceleración, sin embargo el que un cuerpo se mueva es porque existe la interacción con otro cuerpo, para explicar esta interacción se hace uso del concepto de fuerza.

Todo cuerpo en movimiento tiene la capacidad de ejercer una fuerza (interacción) sobre otro cuerpo que se atrevese en su camino entonces este último sufrirá una aceleración y modificara su cantidad de movimiento ya que se ha ejercido un impulso sobre él, es decir, ha actuado una fuerza sobre el cuerpo por una cierta cantidad de tiempo (segunda ley de Newton). La importancia del LGCA radica en el hecho de que desentraña los potenciales efectos del movimiento y la interacción entre las partículas (cantidad de movimiento), efectos que se perciben a nivel macroscópico, esto es:

Impulso=cambio en la cantidad de movimiento

$$\mathbf{f}t = \Delta(m\mathbf{v}) \quad 19$$

donde:

- m es la masa de la partícula.
- \mathbf{v} es la velocidad de la partícula.
- \mathbf{f} es la fuerza aplicada sobre la partícula.
- t la cantidad de tiempo que dura la acción de \mathbf{f} sobre la partícula.

La dinámica del LGCA se centra en el proceso de actualización de estados el cual funciona de la siguiente forma: en el instante de tiempo t el autómata tiene un estado ca_t . Para el siguiente instante de tiempo $t+1$ el autómata tendrá un nuevo estado ca_{t+1} , cabe decir que ir de un estado al siguiente se da en base a las funciones de evolución que gobiernan la conducta de los fenómenos que se dan en este universo compuesto. Lo anterior se lleva a cabo en cuatro etapas; primera etapa, cada nodo o fenómeno toma un nuevo estado en base a su estado actual ca_t^* y al estado de sus vecinos, todo esto ocurre de forma simultánea. En la segunda etapa, las células del tumor se mueven cambiando su posición dentro del nodo en que habitan, con ello cada nodo obtiene un nuevo estado, a saber, ca_{t+1}^* , en la tercer etapa, algunas células inician el proceso invasivo cambiando su posición de un nodo a otro obteniendo un nuevo estado, ca_{t+1}^{**} . Por último, las células invasoras son atacadas por el

sistema inmune produciendo la desaparición de algunas de ellas, encontrando cada nodo su estado final, ca_{t+1} .

Por razones de cómputo la lattice consiste de una cuadrícula finita incrustada en un cilindro con una frontera periódica y la otra frontera de tamaño ilimitado, ver figura 3.

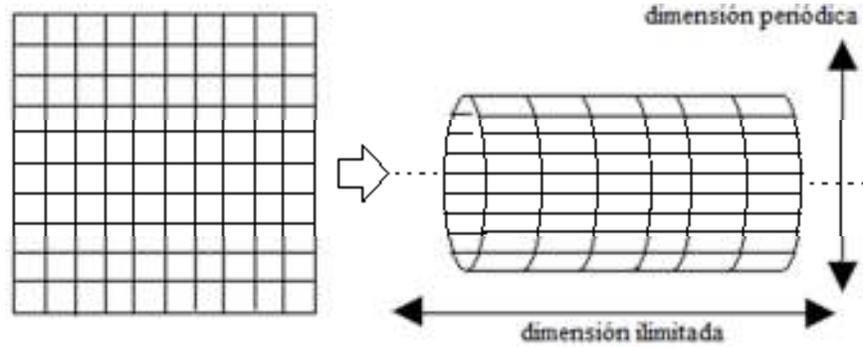


Figura 3. La malla de la lattice es una cuadrícula finita incrustada dentro de un cilindro con una frontera periódica y la otra frontera ilimitada.

El estado de un nodo del tejido cerebral se especifica con el número de células vecinas que también pertenecen a este tejido. Todos los nodos cancerosos forman un solo autómata, a saber el LGCA. Ahora, si tenemos un nodo s en el LGCA, su estado es una configuración de números que representan un arreglo de células cancerosas que se encuentran dentro de una serie de canales dentro del nodo, donde cada canal tiene un número máximo de células que puede albergar, es decir, que tiene una capacidad limitada. Para el LGCA el conjunto de estados se define como:

$$\mathbf{L} = \mathbb{N} \times \{0,1\}^4 \subset \mathbb{N}^{\{0,\dots,4\}} \quad 20$$

se tiene un canal de velocidad de reposo o velocidad cero s_5 con una capacidad ilimitada aunque en este modelo esta capacidad se limita a una sola célula; también se tienen cuatro canales con velocidad no-cero (s_1, s_2, s_3, s_4) con capacidad para almacenar a una sola célula. Cada canal de velocidad no-cero se asocia con una dirección de la vecindad de Von Neumann, la cual se define a continuación:

$$\mathbf{N} = \{\mathbf{N}_1 = (1,0), \mathbf{N}_2 = (0,1), \mathbf{N}_3 = (-1,0), \mathbf{N}_4 = (0,-1)\} \quad 21$$

se maneja una segunda vecindad llamada de Moore y se usa para determinar la relación que existe entre nodos cancerosos y nodos del tejido cerebral, esta vecindad se define como:

$$\mathbf{X} = \{\mathbf{X}_1 = (1,1), \mathbf{X}_2 = (-1,1), \mathbf{X}_3 = (-1,-1), \mathbf{X}_4 = (1,-1)\} \quad 22$$

La figura 4 muestra ambas vecindades:

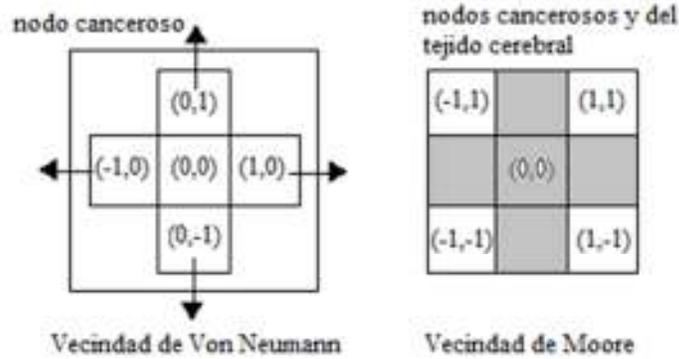


Figura 4. La vecindad de Von Neumann se considera para fijar la relación que se da entre las células cancerosas que habitan dentro de un mismo nodo, así como, entre nodos cancerosos y la vecindad de Moore ilustra la relación que hay entre las células cancerosas y las células del tejido cerebral sano.

Si $\mathbf{s} \in \mathbf{L}$ es el estado de un nodo canceroso, entonces el número total $|\mathbf{s}|$ de células cancerosas en el nodo está dado por:

$$|\mathbf{s}| = \sum_{k=1}^5 s_k \quad 23$$

y el flujo local que nos indica cual es la orientación local de las células móviles dentro del nodo se define como:

$$\sum_{n=1}^4 s_n \mathbf{N}_n \quad 24$$

Ejemplo: la figura 5 muestra el estado de un nodo canceroso; el número de células en los canales y su flujo local.

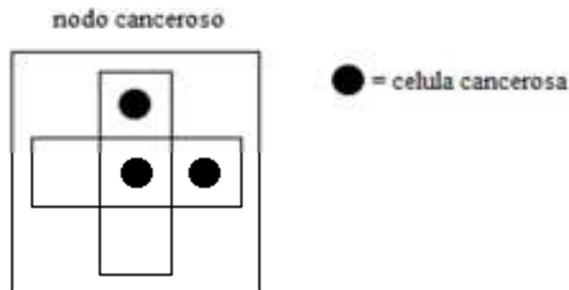


Figura 5. El estado del nodo canceroso es $\mathbf{s}=(1,1,0,0,1)$, luego el número total de células es $|\mathbf{s}|=1+1+0+0+1=3$ y el flujo está dado por $1*(1,0)+1*(0,1)+0*(-1,0)+0*(0,-1)=(1,1)$.

El estado general del autómata celular se especifica por medio de la siguiente función:

$$ca : \mathbb{Z} \times \mathbb{Z}_{2n} \rightarrow \mathbb{N} \cup \mathbb{L} \quad 25$$

la cual cumple con las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} ca(x, y) \in \mathbb{N} &\Leftrightarrow (x, y) \in (2\mathbb{Z}) \times (2\mathbb{Z}_{2n}) \\ ca(x, y) \in \mathbb{L} &\Leftrightarrow (x, y) \in (2\mathbb{Z} + 1) \times (2\mathbb{Z}_{2n} + 1) \end{aligned} \quad 26$$

donde $2n \in \mathbb{N}$ representa a la circunferencia del cilindro.

Estas ecuaciones describen a los nodos del tejido cerebral y a los nodos donde habitan las células cancerosas, respectivamente. Con el fin de simplificar la notación, se usa \mathbf{d}_b para designar a cualquier nodo del tejido cerebral y \mathbf{d}_c para designar a un nodo canceroso cualquiera.

El nodo canceroso vecino más cercano en la dirección $\mathbf{v} \in \mathbf{N}$ de un nodo canceroso \mathbf{d}_c se define como: $\mathbf{d}_c + 2\mathbf{v}$ y el nodo del tejido cerebral más cercano en la dirección $\mathbf{v} \in \mathbf{N}$ a otro nodo del tejido cerebral \mathbf{d}_b , está dado por $\mathbf{d}_b + 2\mathbf{v}$. Ver ejemplo en la figura 6.

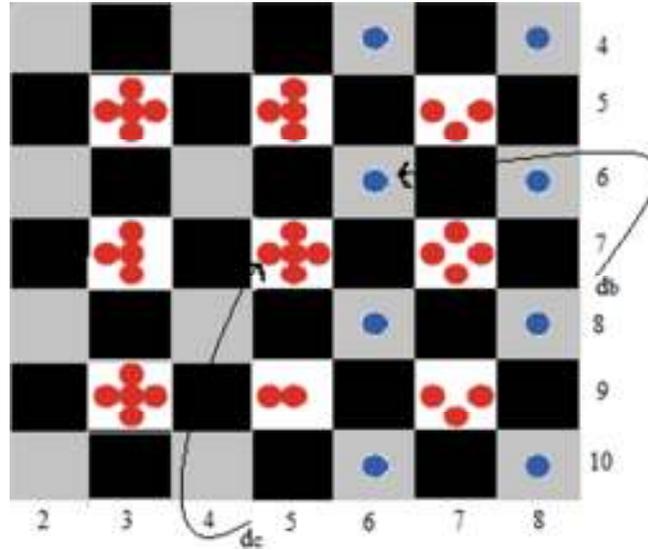


Figura 6. Sea $\mathbf{d}_c=(5,7)$ entonces sus vecinos cancerosos más próximos son $(7,7),(5,5),(3,7)$ y $(5,9)$ y para el nodo $\mathbf{d}_b=(6,6)$, sus vecinos próximos que contienen células del tejido cerebral son los siguientes $(6,4),(8,6),(6,8)$ y $(4,6)$.

Se asume que al inicio de la simulación existe una región finita donde se confina el tumor, esto es donde solo existen células cancerosas, es decir,

$$\exists x_0 \in \mathbb{Z} \forall (x, y) \in (2\mathbb{Z} + 1) \times (2\mathbb{Z}_{2n} + 1) \text{ tal que } (x < x_0) \Rightarrow ca(x, y) \in \{0, (d, 0, 0, 0, 0)\} \quad 27$$

y también se considera otra región donde solo existen células del tejido cerebral, a saber,

$$\exists x_1 \in \mathbb{Z} \forall (x, y) \in (2\mathbb{Z}) \times (2\mathbb{Z}_{2n}) \text{ tal que } (x_1 < x) \Rightarrow ca(x, y) \in \{d, (0, 0, 0, 0, 0)\} \quad 28$$

La figura 7 muestra la región de células cancerosas y la región de células del tejido cerebral.

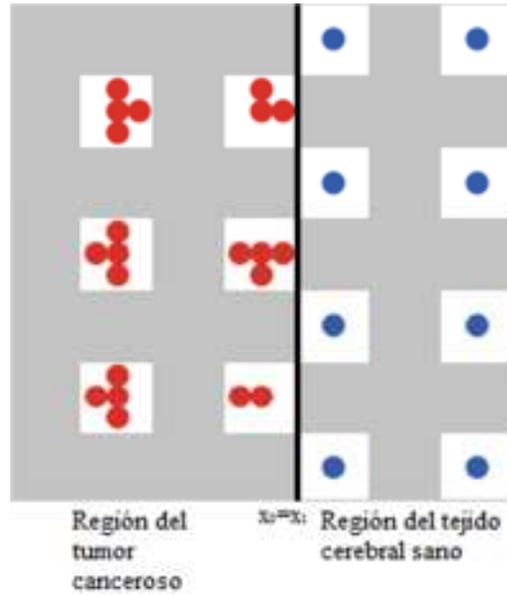


Figura 7. Se muestra como la malla se divide en dos grandes secciones la del lado izquierdo donde solo existen células cancerosas (tumor) y la del lado derecho donde solo existen células del tejido cerebral, esta es una posible configuración inicial del modelo.

Para cada nodo canceroso y del tejido cerebral se calculan sus respectivas densidades con respecto a las células cancerosas y del tejido cerebral vecinas, esto porque estas densidades muestran la relación entre las diferentes partículas a nivel microscópico.

$$\begin{aligned} \rho_c(ca, \mathbf{d}_c) &= |ca(\mathbf{d}_c)| \\ \rho_c(ca, \mathbf{d}_b) &= \frac{1}{4} \sum_{n=1}^4 ca(\mathbf{d}_b + \mathbf{X}_n) \\ \rho_b(ca, \mathbf{d}_b) &= ca(\mathbf{d}_b) \\ \rho_b(ca, \mathbf{d}_c) &= \frac{1}{4} \sum_{n=1}^4 ca(\mathbf{d}_c + \mathbf{X}_n) \end{aligned} \quad 29$$

dónde:

- ρ_c y ρ_b son las densidades de las células cancerosas y del tejido cerebral respectivamente.
- \mathbf{d}_c es un nodo canceroso.
- \mathbf{d}_b es un nodo del tejido cerebral.
- \mathbf{X}_n designa la vecindad de Moore.

Se afirma que la adhesión intracelular se da entre las células del tumor y que su fuerza es una función de la densidad local de estas células, es decir, con esto se considera el papel de las cadherinas en la unión celular. Si la adhesión celular es alta entonces las células del tumor tienden a no moverse. Una aproximación para modelar el complejo proceso de la adhesión, se basa definiendo la densidad ideal de las células en reposo del tumor como la densidad media de las células del tumor en la vecindad.

$$\rho_r(ca, \mathbf{d}_c) = \frac{1}{4} \sum_{n=1}^4 \rho_c(ca, \mathbf{d}_c + 2\mathbf{N}_n) \quad 30$$

donde:

- ρ_r es la densidad ideal de las células en reposo.
- ρ_c es la densidad de las células cancerosas ubicadas en el canal de reposo.
- \mathbf{N}_n es la vecindad de Von Neumann.

El crecimiento del tumor se ve afectado por la densidad ideal de las células del tumor que permanecen en reposo, luego se aplica la hipótesis de migrar o crecer, se migra cuando la densidad de células cancerosas en reposo sobrepasa al valor ideal pues la competencia por los nutrientes es mayor y por lo tanto las células buscan sobrevivir; se crece cuando la densidad de células cancerosas en reposo es menor al valor ideal, esto significa que hay recursos suficientes para soportar la existencia de un número mayor de células cancerosas.

El movimiento de las células que no se encuentran en reposo se ve influenciado por las densidades de las células del tejido cerebral y del tumor que se encuentran en su vecindad, así como del prepatrón.

Para encontrar un nuevo canal de ocupación se define el flujo neto ideal \mathbf{g}_f de las células del tumor en cada nodo canceroso. Este flujo neto ideal es una combinación lineal de los gradientes de las densidades y el espacio vectorial del prepatrón. Como primer paso, se usa un prepatrón simple \mathbf{g}_p generado por las células del tejido cerebral.

$$\begin{aligned}
\mathbf{g}_f(ca, \mathbf{d}_c) &= \gamma_p \mathbf{g}_p(ca, \mathbf{d}_c) + \gamma_b \mathbf{g}_b(ca, \mathbf{d}_c) - \gamma_c \mathbf{g}_c(ca, \mathbf{d}_c) \\
\mathbf{g}_c(ca, \mathbf{d}_c) &= \sum_{n=1}^4 |ca(\mathbf{d}_c + 2\mathbf{N}_n)| \mathbf{N}_n \\
\mathbf{g}_b(ca, \mathbf{d}_c) &= \sum_{n=1}^4 ca(\mathbf{d}_c + \mathbf{X}_n) \mathbf{X}_n \\
\mathbf{g}_p(ca, \mathbf{d}_c) &= \frac{\rho_b(\mathbf{d}_c)}{\rho_b(ca, \mathbf{d}_c) + \rho_c(ca, \mathbf{d}_c)} (1, 0)
\end{aligned}
\tag{31}$$

donde:

- γ_p es el gradiente del prepatrón.
- γ_b es el gradiente de las células del tejido cerebral.
- γ_c es el gradiente de las células del tumor.
- ρ_b es la densidad de las células del tejido cerebral.
- ρ_c es la densidad de las células del tumor.
- \mathbf{g}_f es el flujo neto dentro de un nodo canceroso.
- \mathbf{g}_c es el gradiente de las células cancerosas.
- \mathbf{g}_p vector de campo gradiente del prepatrón.

Con la ecuación $\mathbf{g}_p(ca, \mathbf{d}_c)$ se incorpora una persistencia en el movimiento de las células cancerosas, esto ha sido observado en estudios *in vitro*. La dirección del movimiento que se da a lo largo de las fibras axónicas se presume que es una propiedad adquirida por las células malignas, aquí no se mencionan los mecanismos que son responsables de esta persistencia.

Para cualquier propuesta de los valores de la densidad ideal de las células en reposo y del flujo ideal de las células cancerosas móviles en cada nodo, cada configuración posible de un canal de velocidad en donde se pueden ubicar las células cancerosas está asociada con una cierta cantidad de energía.

$$E(\mathbf{s}, ca, \mathbf{d}_c) = \Gamma_r (\rho_r(ca, \mathbf{d}_c) - \mathbf{s}_0)^2 + \Gamma_f \left\| \mathbf{g}_f(ca, \mathbf{d}_c) - \sum_{n=1}^4 s_n \mathbf{N}_n \right\|^2
\tag{32}$$

donde:

- Γ_r es la fracción de energía que aportan las células en reposo.
- Γ_f es la fracción de energía que aportan las células en movimiento.
- \mathbf{s}_0 es el valor del número de ocupación en el canal de reposo.

La función de energía E mide el grado de influencia de las dos propiedades: la densidad ideal de las células en reposo y el flujo ideal de las células cancerosas en movimiento. Los coeficientes Γ_r y Γ_f determinan la fracción de energía que aporta cada una de las propiedades, respectivamente. Mientras que la fracción Γ_r / Γ_f tenga los valores más bajos esto indica que la energía depende en gran medida del flujo de las células cancerosas del tumor.

En la etapa prevascular del tumor cuando este se está creando, el tumor aún no ha adquirido su propia vasculatura, aquí el oxígeno se difunde desde los vasos sanguíneos que están alrededor del tumor.

Se asume que el oxígeno se distribuye de forma homogénea en toda la lattice y en cada instante de tiempo éste se repositona de forma uniforme, por lo que, la cantidad de células cancerosas que puede soportar un nodo tiene una estrecha relación con la cantidad de oxígeno disponible, $\tilde{b}=5$.

La dinámica de las partículas en el LGCA se asocia con la repetición de cuatro operadores: propagación (P), reorientación (O) y reacción celular (C). Las dos primeras dictan el transporte celular y el tercero controla el cambio en el número local de células en un nodo por medio del nacimiento y muerte celular. El operador involucrado de inmunovigilancia (I) controla la existencia de las células malignas fuera del cumulo central que constituye el tumor.

La proliferación anormal es una característica de las células cancerosas. Aquí la regla que define a la mitosis depende del estado de un volumen microscópico exclusivo (densidad local de un nodo) donde sabemos que \tilde{b} es la capacidad del nodo para albergar células cancerosas. Para crear una nueva célula se requiere que exista al menos una célula en reposo para que lleve a cabo el proceso de mitosis y que exista mínimo una canal de velocidad distinta de cero vacío, con el fin de que exista la probabilidad de crear ahí una nueva célula cancerosa.

La razón de proliferación por mitosis depende de la capacidad del nodo, esto se interpreta como un volumen microscópico exclusivo. Para crear una nueva célula en el nodo debe existir una célula en el canal de reposo y también debe existir al menos un canal libre de velocidad no cero, acatando el principio de exclusión, entonces la razón de proliferación es proporcional a la cantidad de canales libres con velocidad no cero:

$$r_m \sim \beta \quad 33$$

Y la probabilidad de mitosis es:

$$\mathbb{P}(\text{mitosis} = 1) = \frac{P(\beta, 1)}{4} \text{ donde } P \text{ es la permutación de una célula} \quad 34$$

en el nodo con β canales libres.

Dependiendo de la disponibilidad de oxígeno que exista en un nodo se podrá albergar un número máximo de células cancerosas, C tal que:

$$C \leq \tilde{b} \quad 35$$

La razón de muerte r_d es proporcional con el número de canales ocupados dentro de un nodo, esto es, $r_d \sim \alpha$, donde α representa el número de canales ocupados, lo anterior se define para cada célula cancerosa ubicada en el canal de reposo, pero habrá que asegurar la existencia de a lo más C células en cada nodo, esto significa que no puede haber nodos cancerosos vacíos dentro del área de tumor, la probabilidad de que una célula inmóvil muera se define como:

$$\mathbb{P}(\text{necrosis} = 1) = \frac{\alpha}{\tilde{b}} \text{ donde } \alpha \text{ es el número de canales ocupados en un nodo} \quad 36$$

y \tilde{b} es la capacidad de soporte del nodo.

Note que, r_m y r_d dependen de la presencia o ausencia de alguna célula en el canal inmóvil y se interpreta como el radio de movilidad vs proliferación. Las células invasivas con más baja propensión a la proliferación pueden ser muy resistentes a la muerte, luego no hacen mitosis ni necrosis y generalmente son más longevas.

La dinámica del modelo surge de aplicar de forma repetitiva los siguientes operadores: (1) la superposición de interacción local C , que es de naturaleza probabilística, (2) la reorientación O y (3) la propagación P , que tiene que ver con el transporte, (4) el operador I que lleva la responsabilidad de actuar como barrera en contra de las células malignas que llevan a cabo la tarea de invasión. Estos operadores se aplican sobre todos los nodos de la malla de forma simultánea para cada instante de tiempo $k \in \mathbb{N}$. Observando siempre cumplir con el principio de exclusión. La figura 8 muestra una situación particular de cuando se aplica el primer operador C .

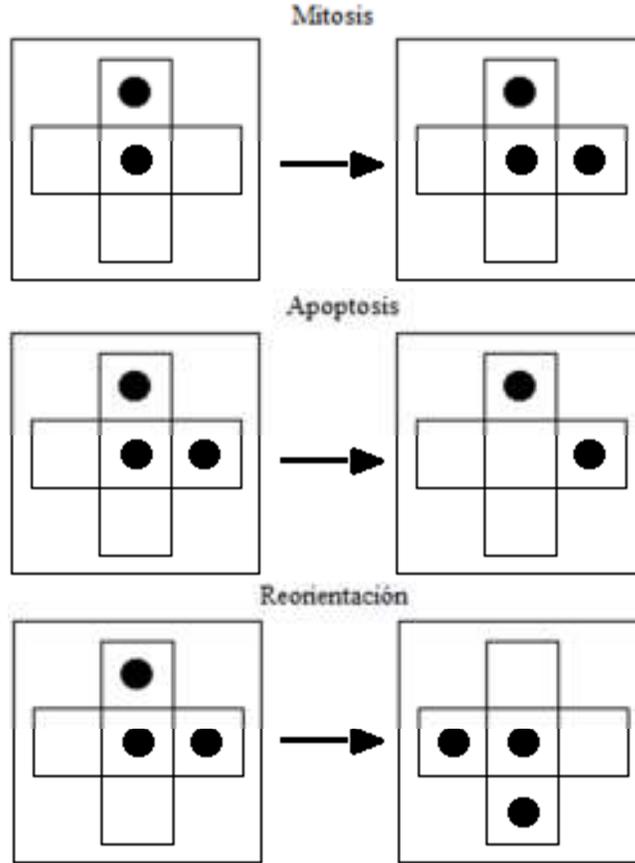


Figura 8. El operador de interacción celular R^C se aplica sobre un nodo \mathbf{r} en el instante de tiempo k , este operador lleva a cabo tres tareas, a saber, la mitosis, la apoptosis (necrosis) y la reorientación (esto es reacomodo de las células cancerosas en el interior del nodo). Todo esto ocurre de forma simultánea sobre todo nodo canceroso de la lattice.

La evolución de los estados de un nodo en el LGCA se encuentra definido por los números de ocupación $\eta_i(\mathbf{r}, k) \in \{0, 1\}$ con $i=1, \dots, \tilde{b}$. Esta evolución se define por medio de la función que representa a las leyes que rigen la conducta de los fenómenos que ahí se dan y que se materializan con los cambios en los números de ocupación. Esto es:

$$\overset{\text{Estado Original}}{\eta_i(\mathbf{r}, k)} \xrightarrow{R^C} \overset{\text{Nuevo Estado}}{\eta_i(\mathbf{r}, k)} \quad 37$$

$$\eta_i^C(\mathbf{r}, k) = R_i^C(\{\eta(\mathbf{r}, k) : \mathbf{r} \in N_b(\mathbf{r})\})^{\tilde{b}} \quad 38$$

La ecuación 37 establece que el operador C se aplica al número de ocupación i del nodo \mathbf{r} en el tiempo k , R_i^C es la aplicación del operador a cada célula (número de ocupación) que forma parte su vecindad en el nodo \mathbf{r} .

Para la etapa de transporte P , todas las partículas se mueven simultáneamente hacia los nodos que les indica su velocidad. Esto es, una partícula que se encuentra en $(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$, durante el instante de tiempo k se moverá hacia otro nodo digamos $(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, \mathbf{c}_i)$ donde:

- $m \in \mathbb{N} \cup \{0\}$
- $m\mathbf{c}_i$ representa la traslación de la partícula.
- m representa al número de unidades por saltar en la red, es decir, representa la velocidad con la que se mueve la partícula.

La figura 9 muestra un ejemplo de este concepto:

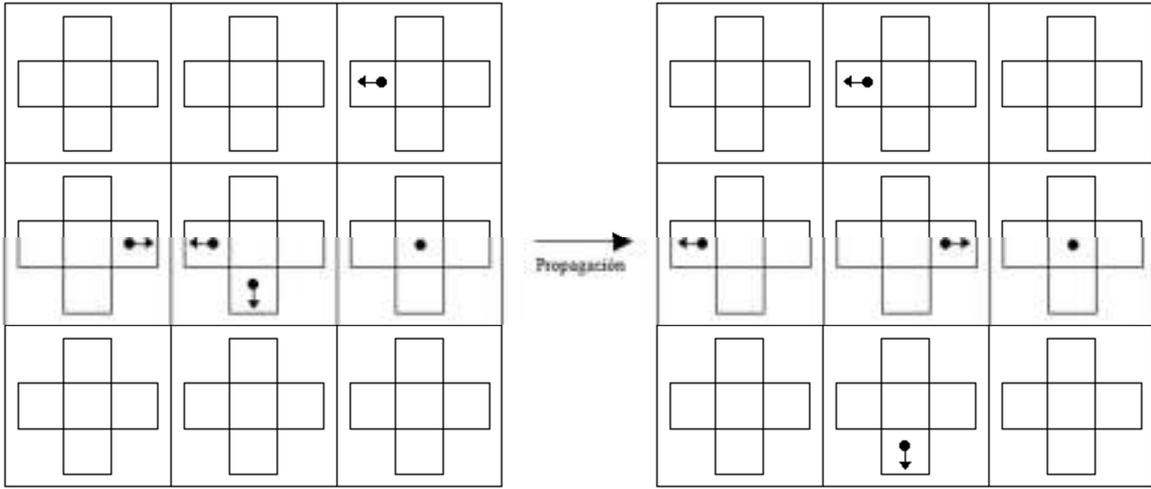


Figura 9. Funcionamiento del operador de propagación antes y después de su aplicación.

La aplicación de la etapa P se describe como:

$$\boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) = \boldsymbol{\eta}_i^P(\mathbf{r}, k) \text{ donde } \mathbf{c}_i \in N_b \quad 39$$

Al combinar ambos operadores se tiene la ecuación:

$$\boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) = \boldsymbol{\eta}_i^{CP}(\mathbf{r}, k) \quad 40$$

En términos de las ecuaciones que describen la microdinámica del sistema se tiene:

$$\boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) - \boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{r}, k) = \boldsymbol{\eta}_i^{CP}(\mathbf{r}, k) - \boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{r}, k) := C_i(\boldsymbol{\eta}_{N(\mathbf{r})}(k)) \text{ tal que } i=1, \dots, \tilde{b} \quad 41$$

Para la etapa en la que opera el sistema inmune en su tarea de inmunovigilancia cuyo fin es eliminar células malignas móviles provenientes del tumor central, donde tales células al no llevar a cabo la mitosis como medio de reproducción son más longevas, más esto no significa que tendrán un proceso invasivo sin obstáculo alguno. Se considera que el sistema inmune posee una fortaleza la cual se traduce como la habilidad que tiene para reconocer y eliminar a las células cancerosas invasoras. La razón de muerte no programada para estas células invasoras está dada por r_I , que es proporcional a la fuerza del sistema inmune tal que $fuerzaSI \in [0,1]$. El sistema inmune al reconocer a una célula invasora única presente en un nodo la eliminara en base a r_I . Formalmente se tiene que este operador actúa bajo las siguientes condiciones.

$\forall x$ tal que $x > x_0$ y $\forall t > 0$.

$$\eta_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) = \eta_i^I(\mathbf{r}, k) \text{ donde } \mathbf{c}_i \in N_b \quad 42$$

Al combinar estos tres operadores se tiene la ecuación siguiente:

$$\eta_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) = \eta_i^{CPI}(\mathbf{r}, k) \quad 43$$

Para finalizar, en términos de las ecuaciones de la microdinámica del sistema se tiene:

$$\eta_i(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) - \eta_i(\mathbf{r}, k) = \eta_i^{CPI}(\mathbf{r}, k) - \eta_i(\mathbf{r}, k) := C_i(\eta_{N(\mathbf{r})}(k)) \text{ tal que } i=1, \dots, \tilde{b} \quad 44$$

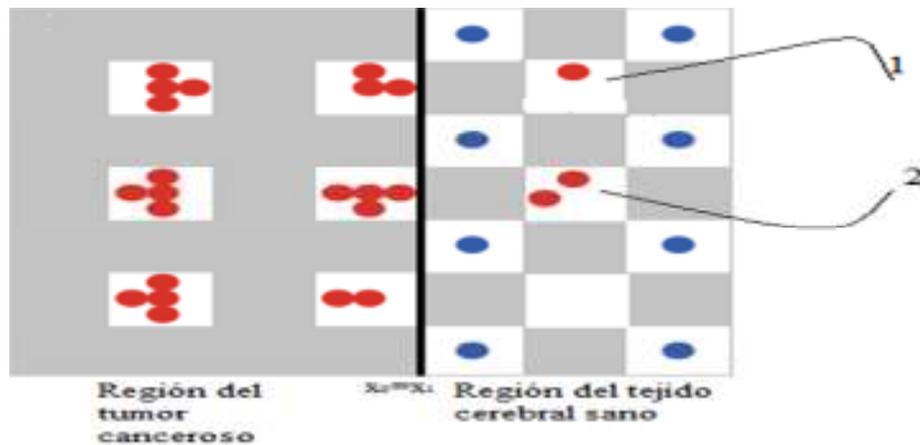


Figura 10. El operador de inmunovigilancia, I , se aplica solo en nodos que se encuentran fuera de la región del tumor central, es decir, aquellos donde se encuentran células invasoras, como se muestra en la etiqueta 1 de la figura, más sin embargo cuando existen más de dos células malignas dentro de un solo nodo fuera del tumor central el sistema de inmunovigilancia no entra en acción, esto se muestra en la etiqueta 2 de esta figura.

En resumen, las ecuaciones que describen la microdinámica del tumor son de naturaleza discreta y modelan los cambios con respecto al tiempo de la configuración de cada célula i que habita dentro de un nodo \mathbf{r} en un instante de tiempo k , es decir, se verifica la existencia o ausencia de una célula en los canales de velocidad del nodo, matemáticamente esto se establece como $\boldsymbol{\eta}_i(\mathbf{r}, k)$.

Se aplican los operadores de reacción celular (C), de reorientación (O), de propagación (P) y de inmunovigilancia (I) a toda la lattice, \mathcal{L} , esto significa que las ecuaciones de la microdinámica establecen la aplicación de estos operadores a nivel celular.

Comenzando con el operador de reacción celular C , para cada canal de velocidad \mathbf{c}_i de un nodo \mathbf{r} se debe verificar si aloja a una célula cancerosa para determinar si esta sigue con vida o muere. Después se observa la presencia o ausencia de una célula cancerosa en el canal de reposo, si está presente entonces existe la probabilidad de que se lleve a cabo el proceso de duplicación celular conocido como mitosis, siempre y cuando al menos un canal de velocidad no cero este vacío con el fin de que la nueva célula ahí sea alojada. Esto depende de la cantidad de células cancerosas en el nodo, ya que si éste último se encuentra saturado el proceso de nacimiento celular no se puede llevar a cabo, pues se da una fuerte competencia por la adquisición de nutrientes y oxígeno. Con respecto a la muerte no programada de las células cancerosas en el nodo, primero se verifica la existencia de al menos una célula en el canal de reposo para determinar si muere o no, las únicas células que pueden morir son las inmóviles ya que se supone que las células con capacidad de movilidad son más longevas pues poseen mayor capacidad para adaptarse a microambientes diversos con el fin de sobrevivir, acatando con ello la ley de la evolución de las especies donde el más fuerte es quien sobrevive.

En segundo lugar, se introduce un operador matemático que también actúa sobre toda la lattice \mathcal{L} , llamado operador de reorientación (O), este es responsable de redistribuir a las células que habitan dentro de un nodo, originando con ello una nueva distribución de velocidades. Se asume que las células caminan dentro del nodo sobre los canales de velocidad no cero, esto implica que se tiene una probabilidad de transición para ir de un canal a otro dentro de un mismo nodo, esto es:

$$\mathbb{P}(\boldsymbol{\eta}_\sigma \rightarrow \boldsymbol{\eta}_\sigma^o)(\mathbf{r}, k) = \frac{1}{Z} \delta(\boldsymbol{\eta}_\sigma(\mathbf{r}, k), \boldsymbol{\eta}_\sigma^o(\mathbf{r}, k))$$

45

$$\text{donde } Z = \text{factor de normalización} = \sum_{\boldsymbol{\eta}^o(\mathbf{r}, k)} \delta(\boldsymbol{\eta}(\mathbf{r}, k), \boldsymbol{\eta}^o(\mathbf{r}, k))$$

Z corresponde a una clase de equivalencia que está definida por la densidad del nodo \mathbf{r} previo a la interacción celular. La delta de Kronecker simula la ley de conservación de la masa.

En tercer lugar, se aplica el operador de propagación (P) este simula el movimiento de las células cancerosas que tratan de seguir el camino que marcan las estructuras fibrosas que componen a la materia blanca del cerebro. Cada célula se moverá en la dirección del canal en el cual se encuentre con velocidad discreta, para este modelo la velocidad es unitaria, esto es:

$$\eta_i^{COP}(\mathbf{r}, k) \quad 46$$

Existen diferencias de configuración de un canal de velocidad en un nodo al inicio, esto es, cuando ningún operador se ha aplicado con el final de todo el proceso, es decir, una vez que al nodo se le aplicaron los operadores C , O , P e I en este orden, esto es:

$$\eta_i^{COP}(\mathbf{r}, k) - \eta_i(\mathbf{r}, k) \text{ para toda } i=1, \dots, \tilde{b} \quad 47$$

Está claro que esta nueva situación en el canal i depende de su vecindad dentro y fuera del nodo en el tiempo $k+\tau$, esto se expresa de la siguiente forma:

$$\eta_i^{COP}(\mathbf{r} + m\mathbf{c}_i, k + \tau) - \eta_i(\mathbf{r}, k) \text{ para toda } i=1, \dots, \tilde{b} \quad 48$$

Capítulo 5

Resultados

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos de las simulaciones basadas en el modelo construido e implementado con el fin de resolver el problema planteado, las gráficas que representan estos resultados fueron generadas a través del mismo sistema en el que se implementaron los algoritmos y que se describe a continuación.

El software considerado donde se implementó el modelo es Netlogo 4.1.2. el cual puede ser ejecutada en cualquier plataforma, a saber, Windows, Unix, Linux y MacO, siempre y cuando se tenga instalada previamente la máquina virtual de JAVA versión 6 o superior. Para este trabajo se utilizó una computadora con un procesador de doble núcleo Intel(R) core(TM) E6550 2.33 GHz con 2 GB en RAM y tarjeta de video independiente NVIDIA GeForce 8400 GS. Es importante señalar que las simulaciones en computadoras con 1 GB en RAM o menor y con tarjeta de video incorporada a la tarjeta madre, no se ejecutan con eficiencia debido a la gran cantidad de cálculos en paralelo que el algoritmo simula ejecutar.

Al inicio de cada simulación la configuración de la lattice es como se muestra en la figura 11.

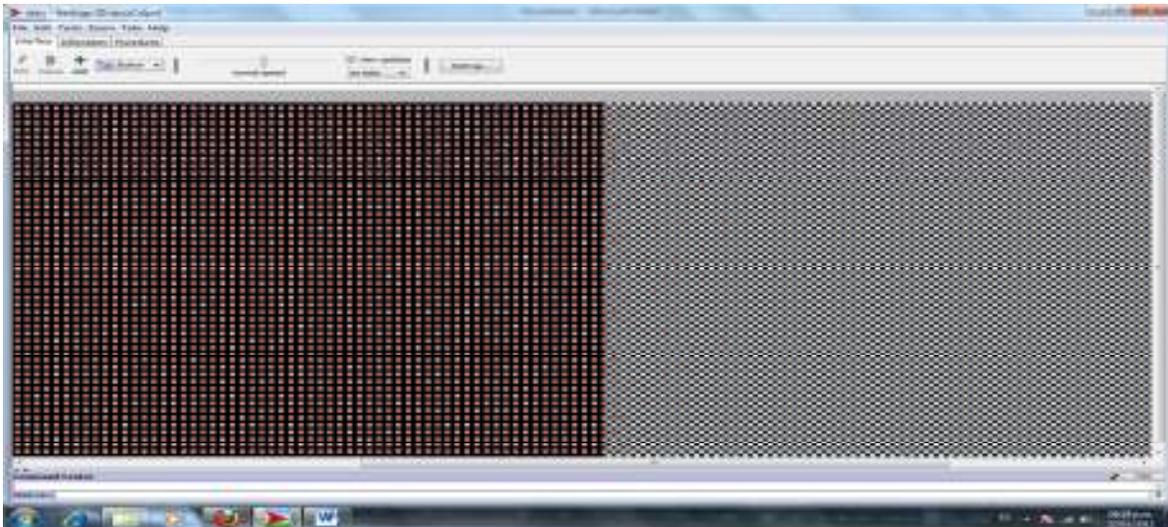


Figura 11. Aquí se observa la malla del autómata celular al inicio de cada simulación, existe una clara división entre el tumor (zona roja) y el tejido sano (zona de color claro).

En la siguiente serie de graficas la simulación se concentró únicamente en analizar los procesos de crecimiento e invasión, dejando de lado el operador de vigilancia inmunológica, se muestra una tabla con los valores de los parámetros con los que se ejecutó la simulación y su gráfica de resultados respectiva.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos en la evolución del sistema	10
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso de gradiente prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0

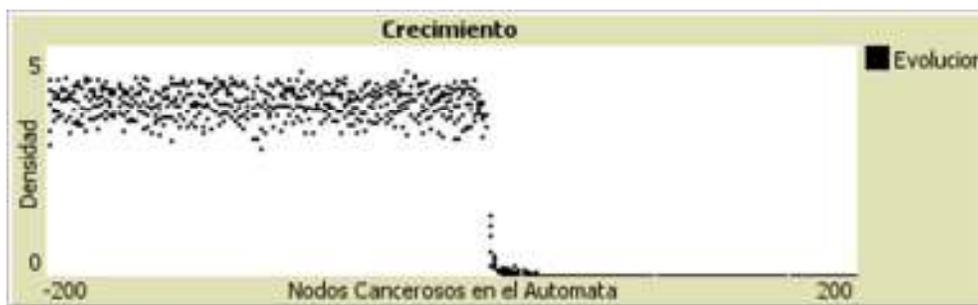


Figura 12. Esta grafica representa el inicio en la evolución del LGCA, como puede verse la malla se divide en dos grandes áreas a la izquierda el tumor y a la derecha el tejido cerebral sano, el valor de esta división se da en $x=17$; existen altas densidades de células malignas a la izquierda de x , esto hace referencia a la zona del tumor y a la derecha de y muy cerca de x , existe una densidad muy escasa de células malignas esto indica que algunas de ellas han comenzado a moverse hacia afuera del tumor central, en valores muy distantes de x , la densidad es nula esto indica la nula presencia de células cancerosas.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos en la evolución del sistema	50
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0

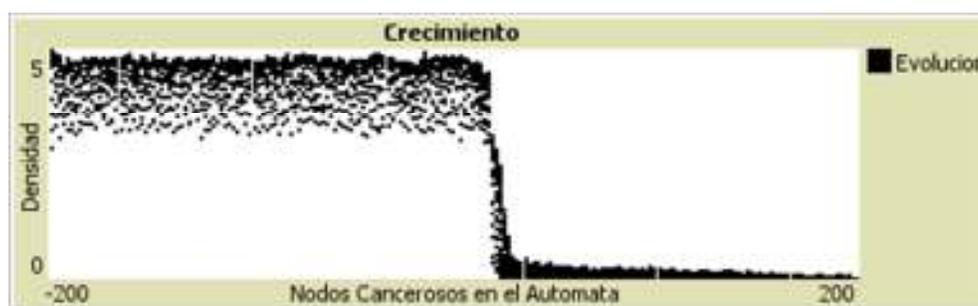


Figura 13. Esta segunda grafica se muestra al sistema después de 50 unidades de tiempo de evolución, se observa que la zona del tumor conserva una alta densidad de células malignas, pero las densidades en el área de tejido sano han comenzado a incrementarse consecuencia del proceso invasivo; las densidades de células malignas es más alta cerca del punto de división x, esto indica una expansión del tumor.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	50
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	0
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0

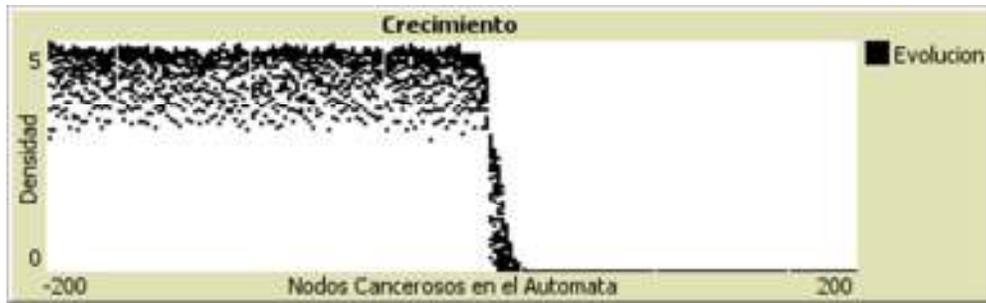


Figura 14. En esta simulación se ha eliminado la influencia del gradiente asociado con el prepatrón el cual tiene la dirección (1,0), y que representa al conjunto de fibras axónicas que marcan el camino por donde las células invasoras transitan. Se observa el crecimiento del tumor cerca de la frontera y una cantidad pequeña de células invasoras fuera del tumor central, esto porque no existe persistencia en su movimiento.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	50
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	0.5
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0

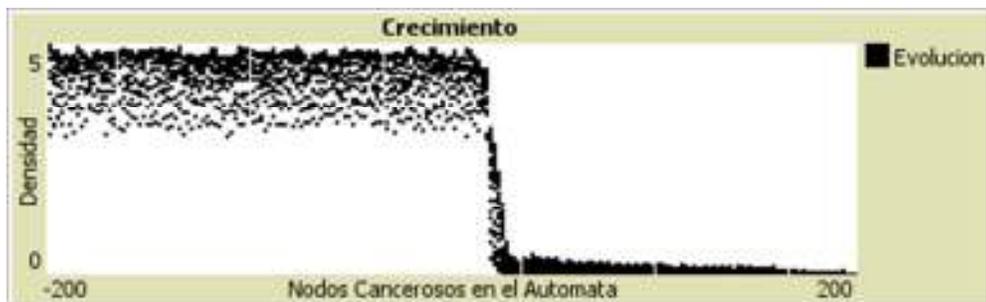


Figura 15. En esta grafica el papel que juega el prepatrón es de un 50%, luego se observa la presencia de células invasoras lejos del tumor central aunque su número no es significativo en comparación con la gráfica donde el gradiente asociado al prepatrón interviene en un 100% dentro de la ecuación flujo objetivo.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	50
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	0
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0



Figura 16. La grafica muestra un tumor donde el gradiente asociado con las células cancerosas es nulo, se observan densidades menores en el tumor central, debido a que la fuerza que mantiene unidas a las células cancerosas es débil (baja regulación de las cadherinas) por lo que estas se desprenden con facilidad, originando que el volumen del tumor tenga un mayor incremento y que la presencia de estas células alcance mayores áreas del tejido cerebral.

La siguiente serie de graficas muestra un conjunto de simulaciones donde entra en operación el sistema inmune como agente de control sobre las células cancerosas invasivas que abandonan el tumor canceroso central, En las simulaciones se presta atención a lo que ocurre cerca de la frontera del tumor y que consiste de un reducido espacio-tiempo.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0



Figura 17. En esta simulación el tiempo de evolución es mayor que en las anteriores, en la zona del tumor la densidad de células cancerosas disminuye debido a la creación de células necróticas, el tiempo de simulación nos permite observar este efecto, así como el efecto invasivo en la zona del tejido sano donde la densidad de células cancerosas se incrementa siendo esta una señal de la presencia de células cancerosas invasoras.



Figura 18. Se observa que la densidad de células necróticas se concentra solo en el área de la lattice perteneciente al tumor central, en la sección del tejido sano no existe célula necrótica alguna, pues aunque las células invasoras son resistentes y longevas, los efectos del sistema inmune hacen desaparecerlas totalmente.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	1



Figura 19. Existen células cancerosas en el tumor central aunque con una densidad baja pues hay que recordar que muchas de ellas se transforman en células necróticas, fuera del tumor no existe ninguna célula cancerosa viva, esto significa que el sistema inmune realiza su trabajo de destruir a las células cancerosas invasoras.



Figura 20. La grafica muestra que los nodos pertenecientes al tumor central contienen la máxima densidad de células necróticas, fuera de esta sección no existe célula cancerosa necrótica alguna, ya que toda célula móvil es destruida totalmente por el sistema inmune.

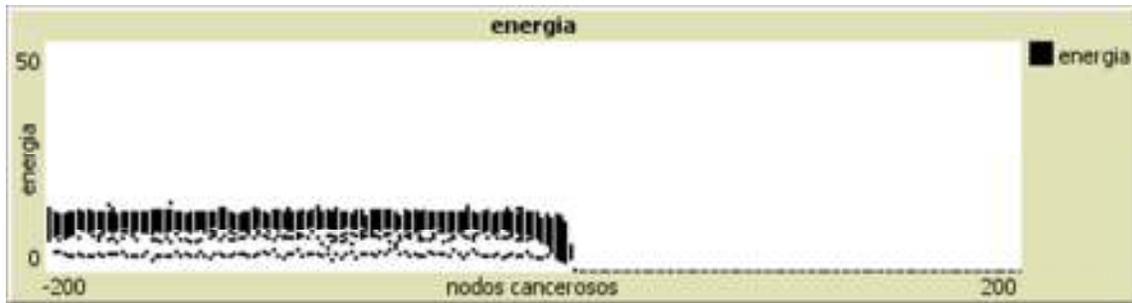


Figura 21. La energía representa la capacidad para realizar trabajo, como mover una célula dentro de un mismo nodo o de un nodo a otro, en el tumor central las células cancerosas se mueven, entonces existe energía involucrada, fuera del tumor el sistema inmune no permite la realización de trabajo por parte de las células cancerosas en consecuencia la energía es mínima.

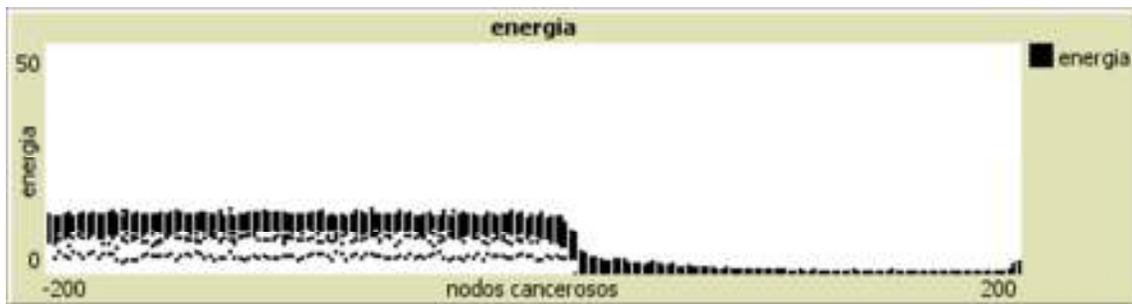


Figura 22. Si comparamos esta grafica con la presentada en la figura 21, se observa una cantidad mayor de energía en la zona externa al tumor, esto debido a que en la figura 21 el sistema inmune está totalmente ausente y por lo tanto existen una mayor cantidad de células invasoras en el tejido sano requiriéndose de trabajo para moverlas.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.1



Figura 23. Grafica que muestra el resultado cuando el sistema inmune trabaja al 10% de su capacidad. Se observa una densidad no nula de células cancerosas invasoras sobre el área de tejido sano.

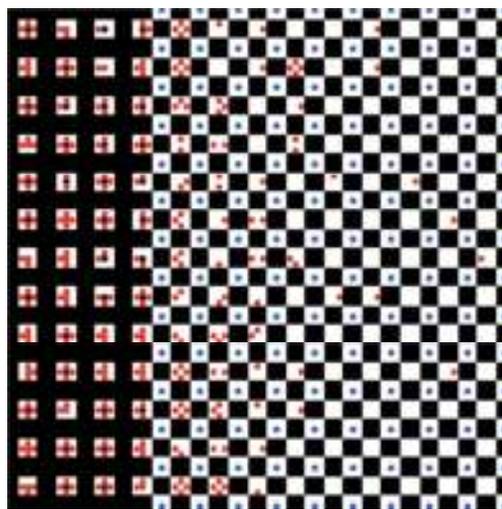


Figura 24. La imagen muestra un estado del LGCA en la frontera entre el tumor central y el tejido sano, se aprecia crecimiento del tumor y desprendimiento de células cancerosas.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.9



Figura 25. Simulación con un sistema inmune al 90% de su capacidad, aquí se podría decir que comienza la transformación del tumor benigno a maligno.



Figura 26. La imagen muestra presencia casi nula de células cancerosas invasivas cerca de la frontera del tumor.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.2



Figura 27. Simulación con un sistema inmune al 20% de su capacidad.



Figura 28. En la imagen se aprecia la presencia de células cancerosas invasivas alejándose de la frontera del tumor.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.8



Figura 29. Simulación con un sistema inmune al 80% de su capacidad, se observa una densidad pequeña de células invasivas cerca de la frontera.

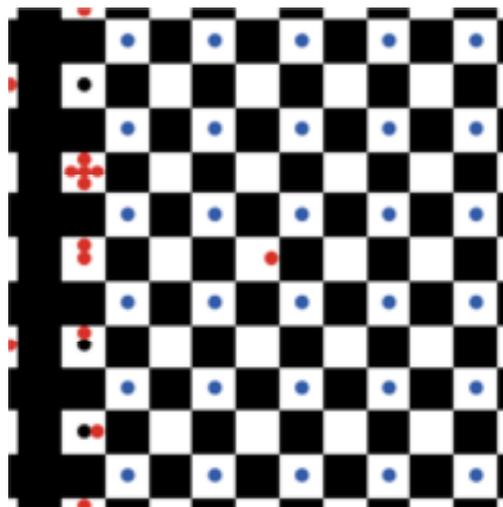


Figura 30. La imagen muestra la presencia de una sola célula cancerosa invasiva en las proximidades de la frontera.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.3



Figura 31. Simulación con un sistema inmune trabajando a un 30% de su capacidad.

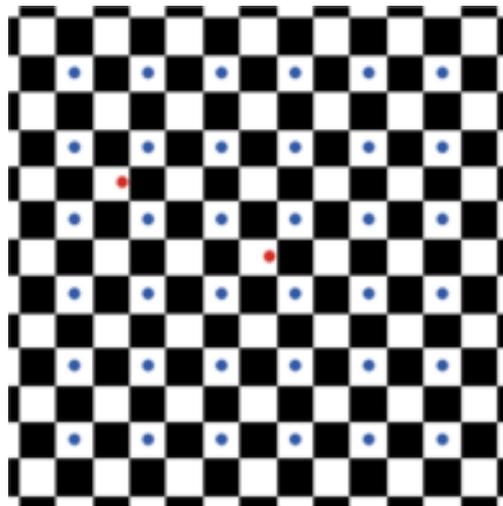


Figura 32. La imagen muestra la presencia de dos células cancerosas invasivas en las proximidades de la frontera del tumor.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.7



Figura 33. Simulación con un sistema inmune al 70% de su capacidad

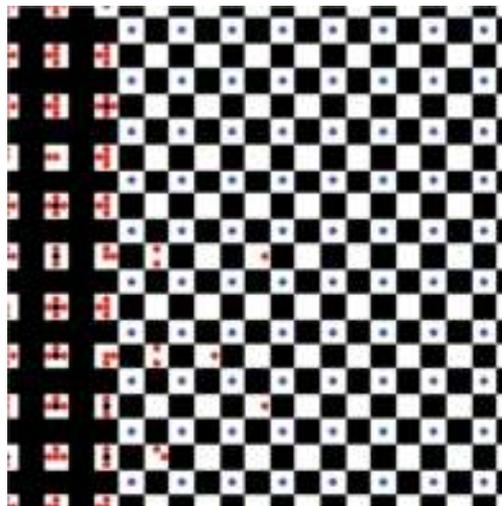


Figura 34. La imagen muestra la presencia de células cancerosas invasivas cerca de la frontera.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.4



Figura 35. Simulación con un sistema inmune trabajando a un 40% de su capacidad.

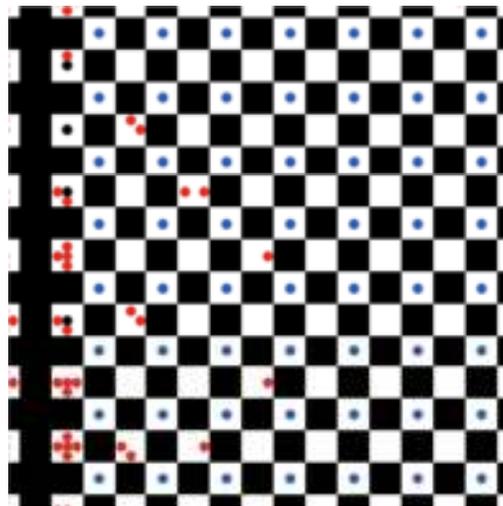


Figura 36. La imagen muestra la presencia cada vez mayor de células cancerosas invasivas en las proximidades de la frontera.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.6

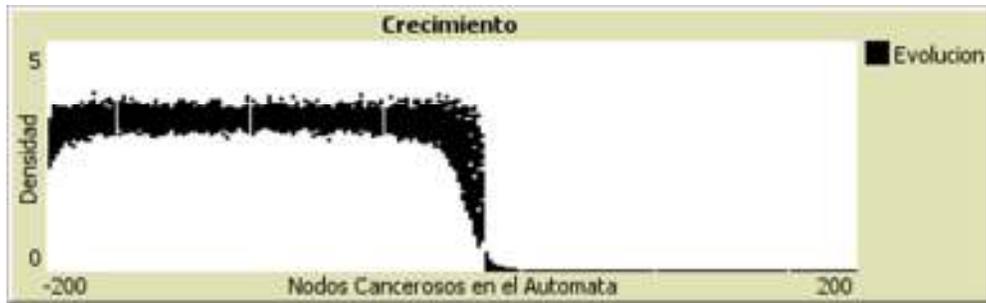


Figura 37. Simulación con un sistema inmune al 60% de su capacidad.

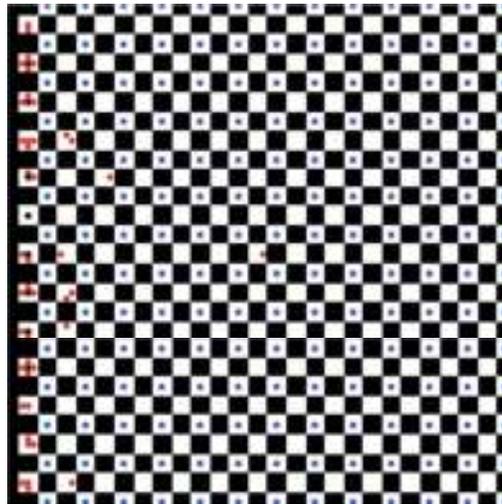


Figura 38. La imagen muestra la presencia de un número de células cancerosas invasivas, esto es consecuencia de un sistema inmune mermado.

Configuración de los parámetros del sistema		
Parámetro	Descripción	Valor
Ciclos	Número de ciclos evolutivos del sistema	100
Límite del tumor	Establece la frontera entre el tumor y el tejido sano	17
Prepatrón	Peso del gradiente del prepatrón en el flujo objetivo	1
Tejido Cerebral	Peso de la densidad de las células del tejido cerebral en el flujo objetivo.	1
Células Cancerosas	Peso de la densidad de las células cancerosas en el flujo objetivo.	1
Densidad Objetivo	Peso de la densidad objetivo en la energía del sistema.	1
Flujo Objetivo	Peso del flujo objetivo en la energía del sistema.	1
Fuerza	Estado de fortaleza del sistema inmune.	0.5



Figura 39. Simulación con un sistema inmune al 50% de su capacidad.

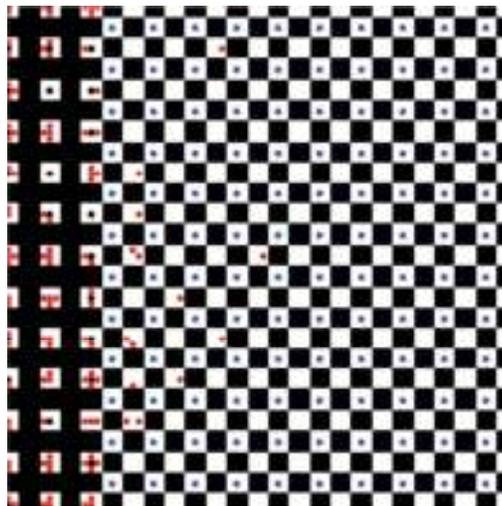


Figura 40. La imagen muestra la presencia de células cancerosas invasivas cercanas a la frontera, pues se tiene un sistema inmune debilitado.

A continuación se presenta un resumen tomando como dato central el número de células aniquiladas por el sistema inmune:

Porcentaje de fortaleza del sistema inmune	Células aniquiladas	Error
0	0	
100	2047	2047
10	1250	
90	2221	971
20	1559	
80	2079	520
30	1765	
70	2147	382
40	1953	
60	2107	154
50	1972	0

Figura 41. La tabla nos muestra un comparativo en cuanto a la capacidad de aniquilar células cancerosas invasoras lejanas al tumor central en función del porcentaje de fortaleza del sistema inmune considerando para el análisis pares de valores extremos; se observa que conforme estos valores de fortaleza se aproximan, el error que se define como la diferencia de valores de las células aniquiladas tiende a ser cada vez más pequeño, lo que nos indica que se llega a valores de equilibrio.

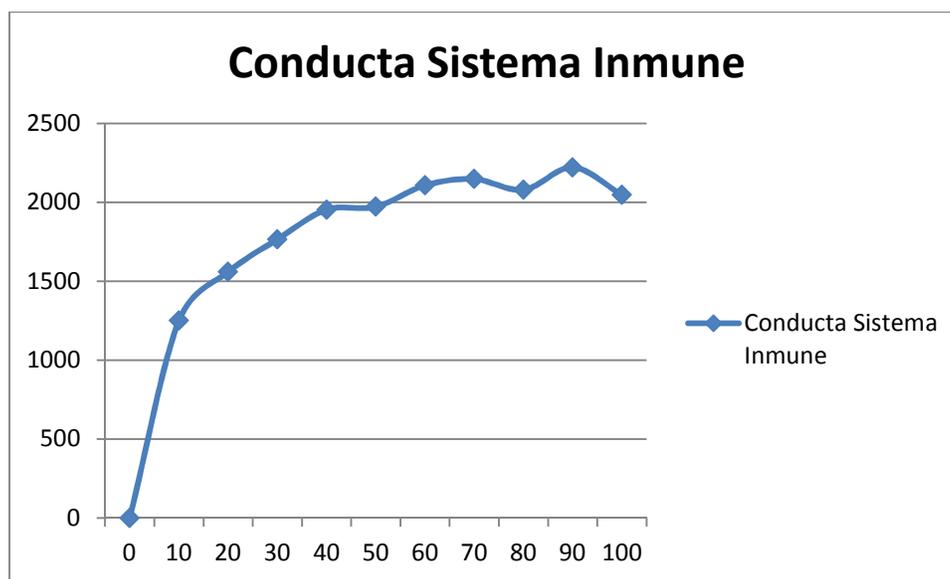


Figura 42. Conforme la fortaleza del sistema inmune se incrementa el número de células cancerosas eliminadas también se incrementa, se pensaría que a mayores valores de fortaleza del sistema inmune el número de células aniquiladas también es mayor, pero las simulaciones nos muestran que esto no necesariamente se cumple.

Como comentario final, las gráficas que representan a los resultados de las simulaciones producidas por el modelo aquí desarrollado son semejantes con las reproducidas por Hatzikirov, Deutsch, Shaller, Simon y Swanson [1] tomando en consideración la ausencia de acción del sistema inmune, tal y como se muestra en la figura 43 y figura 44:

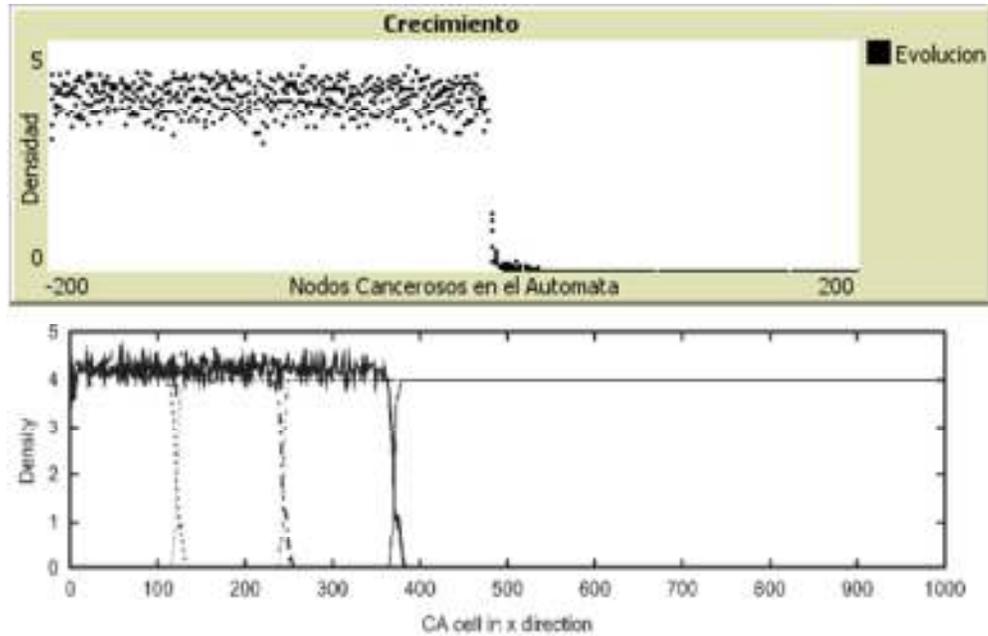


Figura 43. En ambas situaciones los modelos se ejecutaron con 10 iteraciones, se observa en nuestro modelo que hay presencia débil de células invasoras en la frontera entre el tumor y el tejido sano esto significa que se tiene un pequeño crecimiento en la masa tumoral, y en la gráfica del modelo desarrollado en [1] aún no existe movimiento de células cancerosas.

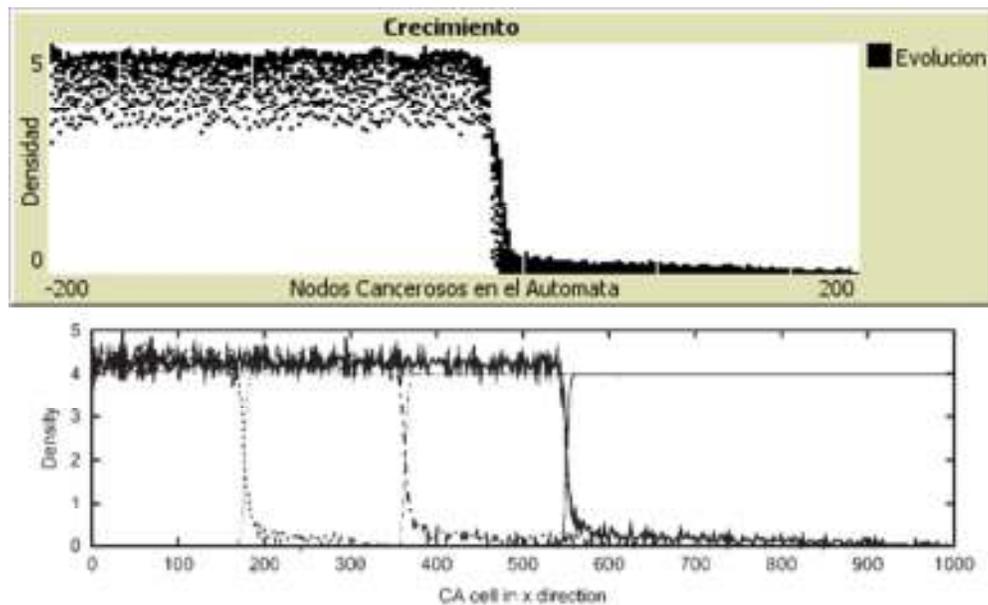


Figura 44. Aquí el número de iteraciones se incrementó a 50 ciclos, se observa que ambos modelos reproducen resultados semejantes, esto es, exhiben la presencia de células invasivas abandonando el tumor primario, hay que notar que la frontera en cada modelo y simulación puede variar.

Otro aspecto a considerar es la trayectoria del movimiento de las células cancerosas invasoras las cuales deben seguir las pistas de los canales fibrosos, a través de experimentos *in vitro* se sabe que siguen trayectorias lineales, oscilatorias o una combinación de ambas. Los resultados al respecto de nuestro modelo se ajustan a las trayectorias publicadas por Demoth, Hopf, Kempfski, Sauner, Herr, Gisese y Pernecky [18]. La figura 45 muestra algunas células que se encuentran en el proceso invasivo considerando nuestro modelo y el propuesto en [1]:

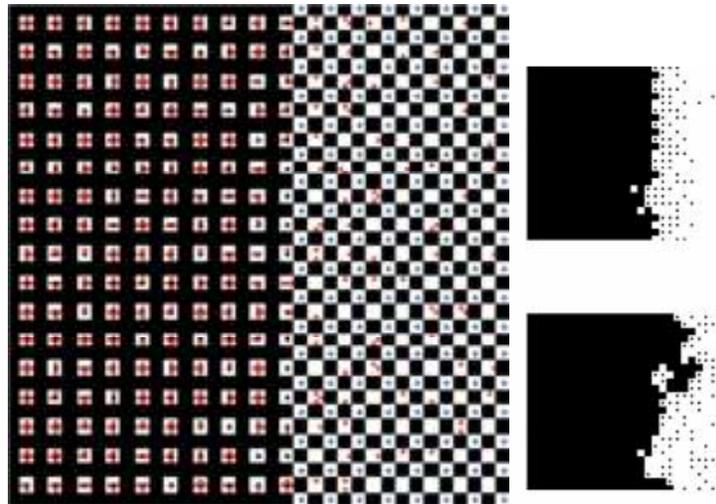


Figura 45. En nuestro modelo se puede seguir la trayectoria de una sola célula invasora y verificar su trayectoria, generalmente cuando se encuentra lejos del tumor principal esta trayectoria es lineal, estando ubicada cerca de la frontera del tumor con el tejido sano su trayectoria oscila.

Vamos a hacer hincapié en como los resultados se verificaron por observación, en [18] se manejaron tres líneas de células, a saber, MZ18, MZ21 y MZ35 las cuales fueron establecidas a través de especímenes de tumores cerebrales durante craneotomía para la extirpación total de un tumor.

Se usan ciertos componentes químicos donde se depositan las células extraídas del cráneo, al mismo tiempo algunas de ellas son tomadas para hacerles estudios histopatológicos entre otros.

El cultivo de células para la experimentación es configurada en líneas monocapa angostas sobre platos de Petri tratados. Estos platos de Petri se colocan durante 24 horas debajo de un microscopio de fase de contraste (Nikon Diaphot-TMD, Nikon, Düsseldorf, Germany), las imágenes obtenidas fueron almacenadas en una cámara Sony CCD (Japan), después estas imágenes fueron capturadas y digitalizadas en una PC cada 600 segundos con el fin de generar un video. La actividad migratoria se cuantifico por observar las posiciones consecutivas de la parte central o núcleo de las células, las cuales fueron marcadas por un clic de ratón, para ello se usó un programa para el análisis de imágenes (NIH-Image: National Institute of Health, USA). Se examinaron de 20 a 25 células de una línea por cada experimento.

Capítulo 6

Conclusiones

La invasión del tumor es un fenómeno complejo, para obtener el modelo se rompió el problema en piezas o subproblemas más simples, es decir, en procesos biológicos básicos. Con ello se obtuvo un modelo para cada proceso biológico básico, tales modelos resultaron matemáticamente tratables.

La síntesis de estos modelos más su análisis matemático nos ofreció una mayor comprensión del problema total que es la proliferación e invasión del tumor.

Prácticamente el problema se centró en la dicotomía proliferación/migración de las células del tumor pues con ello se reprodujeron ciertas propiedades básicas de la invasión del tumor. La idea de “crecer o moverse” tuvo una implicación significativa en la emergencia de la conducta invasiva del tumor.

A través de los resultados de las simulaciones se verificó que el modelo del glioblastoma basado en el autómatas celular de red de gas refleja su dinámica a nivel molecular, celular, y de tejido que se estableció en los objetivos de este trabajo, se hizo evidente en el incremento de la densidad de células cancerosas cerca de su frontera con el tejido sano.

Se incluyó el sistema inmune para controlar a las células invasivas por medio de las células T y en efecto las simulaciones mostraron la contención de la invasión de células cancerosas cuando el sistema inmune trabajo de forma satisfactoria, en el caso de tener un sistema inmune débil el proceso de invasión se incrementó de manera notable.

La unión de las ciencias de la computación con la biología represento una tarea desafiante pues se entremezclaron una gran cantidad de conceptos, produciendo con ello una herramienta de simulación cargada de posibilidades cuyo desarrollo concluyo de forma satisfactoria aunque con una tarea por delante para perfeccionarla. La herramienta de desarrollo utilizada simula cómputo paralelo, esto nos llevó a un modelo cargado de detalles biológicos expresados matemáticamente, pero sin perder la interpretación visual e intuitiva que se presentó en los resultados de las simulaciones.

Se alcanzaron los objetivos previstos, a saber, el desarrollo de los algoritmos que reproducen la mitosis, la generación de células necróticas, la reorientación de las células cancerosas, la propagación celular a través de los canales fibrosos y la muerte inducida de algunas células invasoras llevada a cabo por el sistema inmune.

Capítulo 7

Trabajo Futuro

A continuación se ofrecen una serie de líneas de acción que se pueden agregar en trabajos futuros:

Dada la gran cantidad de cálculos que se llevan a cabo, un ejercicio interesante sería llevar a cabo la simulación del modelo en un clúster de computadoras, previa aplicación de técnicas de paralelización al algoritmo.

Considerar una lattice con nodos hexagonales, esto modificara la topología de las vecindades dentro de cada nodo incrementando con ello el número de direcciones de velocidad.

Considerar la acción terapéutica del sistema inmune vía las ideas que suministra la biología evolutiva y la ecología, pues el cáncer es un claro ejemplo de un sistema evolutivo Darwiniano, complejo y adaptativo. Un objetivo sería detener la expansión clonal de las células renegadas.

Experimentar con una función de transición no homogénea, esto es, que en términos de ciertas condiciones locales se disporen mecanismos de auto-adaptación distintos que determinen la función de transición a aplicar.

Productos Obtenidos

A continuación se listan los productos que han sido generados como consecuencia de este trabajo de tesis:

Diseño, desarrollo e implementación de un simulador construido con Netlogo 4.1.2, el cual es parte relevante del modelo del glioblastoma multiforme (GBM) desarrollado con un autómeta celular de red de gas (LGCA).

Ponencia del trabajo en el primer coloquio de investigación del Tecnológico de Estudios Superiores del Oriente del Estado de México, presentado el día 24 de octubre de 2013.

Ponencia del trabajo en el XLVI congreso nacional de la Sociedad Matemática Mexicana que se llevó a cabo del 27 de octubre al 1 de Noviembre de 2013 en la Universidad Autónoma de Yucatán, XLVI-PO-151-E7.

Aceptación para presentar el trabajo en la XXIV Escuela Nacional de Optimización y Análisis Numérico la cual se llevara a cabo del 27 de abril al 2 de mayo de 2014 en las instalaciones del Centro de Investigación en Matemáticas (CIMAT) y la Universidad Autónoma de Guanajuato.

Referencias

- [1] Haralampos Hatzikirov, Andreas Deutsch, Carlo Shaller, Mathias Simon, Kristin Swanson. 2005, Mathematical modeling of glioblastoma tumour development: a review. *Mathematical models and methods in applied sciences*. Vol. 15, No. 11, 1779-1794.
- [1] Kleihues, P., Burger, P.C. and Sheithauer, B.W. 1993, histological typing of tumours of the central nervous system (Springer: Berlin).
- [2] Chicoine, M.R. and Silbergeld, D.L., 1995, invading C6 glioma cells maintaining tumorigenicity. *J. Neurosurg.*, 83(4), 665-671.
- [3] Sherer, H.J., 1940, the forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain*, 63, 1-35.
- [4] Giese, A. and Westphal, M., 1996 glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery*, 39(2), 235-250.
- [5] Aboody, K.S., Brown, A., Rainov, N.G., Bower, K.A., Liu, S., Yang, W., Small, J.E., Herrlinger, U., Ourednik, V., Black, P.M., Breakfield, X.O. and Snyder, E.Y., 2000, neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 97(23), 12846-12851.
- [6] Moreira, J. and Deutsch, A., 2002, cellular automaton models of tumor development: a critical review. *Adv. Complex Systems*, 5(2-3), 247-267.
- [7] Anderson, A.R.A., 2004, solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. In: A. Deutsch, M. Falckle, J. Howard and W. Zimmermann (Eds.) *function and regulation of cellular systems: experiments and models* (Birkhäuser: Basel).
- [8] Deutsch, A. and Dormann, S. 2004, cellular automaton modeling of biological pattern formation (Birkhäuser: Basel).
- [9] Kolmogorov, A., Petrovsky, A. and Piscounoff, N., 1988, study of the diffusion equation with growth of the quantity of matter and its application to a biology problem. In: P. Pelce (Ed.) *Dynamics of curved fronts* (Boston: Academic Press).
- [10] Chang Z, Song, Gao G and Shen Z., Adenovirus-mediated p53 gene therapy reverses resistance of breast cancer cells to adriamycin., *Anticancer drugs*. 2011 jul; 22(6): 556-62.
- [11] Zhao Y, Lam DH, Yang J, Tham CK, Ng WH and Wang S., Targeted suicide gene therapy for glioma using human embryonic stem cell-derived neural stem cells genetically modified by baculoviral vectors., *Gene Ther*. June 2011.

- [12] H. Rabinowich, M. Banks, Torton E. Reichert, Theodore F. Logan, J. M. Kirkwood and T. L. Whiteside, Expression and activity of signaling molecules in T lymphocytes obtained from patients with metastatic melanoma before and after interleukin 2 therapy., *Clinical Cancer Research*, 2 (1996), 1263-1274.
- [13] Andasari V, Gerisch A, Lolas G, Shout AP, Chaplain MA. 2011. Mathematical modeling of cancer cell invasion of tissue: biological insight from mathematical analysis and computational simulation. *J Math Biol.* 63(1): 141-71.
- [14] Bodnar, M., Forsys, U., 2007. Three types of simple DDEs describing tumor growth. *J. Biol. Syst.* 15, 453-471.
- [15] Parish, C. (2003). Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. *Immunol. Cell Biol.*, 81, 106-113.
- [16] Rosenberg, S. (1991). Immunotherapy and gene therapy of cancer. *Cancer res.*, 51, 5074s-5079s.
- [17] Quesnel, B. (2008). Dormant tumor cells as therapeutic target? *Cancer Lett.*, 267, 10-17.
- [18] Tim Demuth, Nikolai J. Hopf, Oliver Kempf, Dieter Sauner, Monika Herr, Alf Giese & Axel Pernecky (2001). Migratory activity of human glioma cell lines in vitro assessed by continuous single cell observation. *Clinical and experimental metastasis*, 18: 589-597.

Apéndice A

Glosario

A.1 Autómatas Celulares

Autómata celular. Sistema dinámico discreto adecuado para modelar sistemas reales complejos, es decir, formados por una gran cantidad de agentes que interactúan unos con otros de manera local. Se compone de una lattice cuyos elementos son conocidos como células lo que le da un carácter discreto, un conjunto de estados que cada célula puede tomar, conjuntos de vecindades entre cada célula de la lattice y células en su cercanía, y una función local para asignarle un valor de estado a cada célula conforme transcurre el tiempo que es de naturaleza discreta.

Célula. Elemento básico de un AC el cual es el componente primario de la lattice.

Condición de frontera. Situación particular que se implementa en lattices finitas con el fin de considerar el comportamiento que tienen las células que se encuentran en la frontera de estas mismas.

Configuración de un AC. Conjunto de valores que toman las células que forman la lattice en un instante de tiempo t .

Conjunto de estados. Conjunto de elementos que le dan valor a cada célula de la lattice.

Función global. Función que toma una configuración del AC en el tiempo t y que aplicando la función local, devuelve la configuración del AC pero en el tiempo $t+1$.

Función local o función de transición. Función que, para cada célula de un AC, toma los valores de los elementos de la vecindad de la célula en cuestión en el tiempo t , y devuelve los valores de esta célula en el tiempo $t+1$.

Lattice homogénea. Es aquella lattice donde todos sus elementos pueden tomar un valor a partir de un mismo conjunto de estados.

Vecindad de una célula. Conjunto de células que se encuentran en las cercanías de la célula en cuestión, sus valores sirven de argumentos para la función local esto con el fin de determinar el nuevo valor de dicha célula para el siguiente instante de tiempo discreto.

A.2 Autómata Celular de Red de Gas (LGCA)

Autómata celular de red de gas (LGCA). Este se sitúa en el área de modelación de sistemas físicos. Es sencillo incorporar en ellos restricciones tales como la conservación de la energía y la conservación del momento. Se sabe que las redes de gas en cuanto a su conducta a gran escala, reproducen lo mismo que las ecuaciones diferenciales de la hidrodinámica. En una red de gas, las partículas saltan de un lugar a otro de la misma red de forma continua en espacios de tiempo discretos. Al tener la capacidad de poder introducir la conservación del momento y la energía en los modelos computacionales, también se lleva a cabo una conexión directa con la mecánica clásica continua.

Conservación de la energía. Establece que hay cierta cantidad a la que llamamos energía, que no cambia en los múltiples cambios que ocurren en la naturaleza. Esta es una idea muy abstracta, porque es un principio matemático; significa que hay una cantidad numérica que no cambia cuando ocurre algo. No es la descripción de un mecanismo, o de algo concreto.

Conservación del momento. Cuando la fuerza resultante sobre un sistema es cero, el vector de momento total resulta ser cero. Esto es, que el momento de las partículas individuales puede cambiar, pero su suma permanece constante sino hay fuerza alguna externa neta. Esta ley mantiene su validez aun en la física atómica y nuclear, aunque la mecánica newtoniana ya no se cumpla. Esta ley nos permite describir sistemas sin conocerlos a detalle.

Fluidos. Estos se diferencian de los sólidos por su deformación continua bajo esfuerzos tangenciales. Estos se dividen en dos clases, a saber, los gases altamente compresibles y algunos líquidos compresibles. Generalmente los líquidos son tratados como incompresibles para fines prácticos. Existe la ecuación de Boltzmann para los gases, en la cual las partículas poseen velocidades discretas tomadas de un conjunto finito, este es uno de los modelos más simples para fluidos que cumplen con la teoría cinética de los gases.

A.3 Cáncer

Cáncer. Es todo un grupo de enfermedades genéticas y epigenéticas, las cuales se caracterizan por un crecimiento incontrolado de células, lo cual conduce a variaciones patológicas de causas conocidas o desconocidas que pueden tener consecuencias fatales. El cáncer se reconoce como una enfermedad de carácter evolutivo donde se progresión puede ser vista como una secuencias de fenotipos que las células van adquiriendo desde un neoplasma hasta llegar a ser un tumor invasivo y por lo tanto maligno.

Epigenética. Es el interlocutor del medio ambiente con la genética. Es lo que explica la influencia que tiene el modo de vida sobre los genes.

Patológico. Estado anormal que presenta un organismo vivo.

Fenotipo. Esto hace referencia a cualquier tipo de morfología o conducta observada en una célula.

Metástasis. Propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició, esto como resultado de una baja regulación de las cadherinas.

Cadherinas. Esta es una glicoproteína que se ubica en la membrana celular y su papel es mantener las uniones célula - célula perpetuando así la integridad de los tejidos.

Mitosis. Proceso de formación de dos células idénticas por replicación y división de los cromosomas de la célula original que da como resultado una copia de la misma.

Apoptosis. Proceso celular genéticamente controlado por el que las células inducen su propia muerte en respuesta a determinados estímulos.

A.4 Sistema Inmune

Antígeno. Molécula capaz de producir una respuesta del sistema inmune adaptativo mediante la activación de linfocitos.

Linfocito. Célula inmunitaria elaborada en la médula espinal; se encuentra en la sangre y en el tejido linfático. Los dos tipos de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T. los linfocitos B elaboran anticuerpos y los linfocitos T ayudan a destruir las células tumorales y ayudan a controlar las respuestas inmunitarias. Un linfocito es un tipo de glóbulo blanco.

Genoma. Es la totalidad del ADN contenido en una célula, que incluye tanto los cromosomas dentro del núcleo, como el ADN de las mitocondrias.

Mitocondria. Son los orgánulos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular, es decir, actúa como un centro de energía.

Anticuerpo. Proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas, llamadas antígenos.

pH. Es el indicador de la acidez de una sustancia. Está determinado por el número de iones libres de hidrogeno en una sustancia.

Apéndice B

Manual del Usuario

Prerrequisitos. Para ejecutar la aplicación se requiere tener instalado el JDK 6 o superior.

Instalación de la herramienta de desarrollo. Para plataforma Windows (TM) solo basta con ejecutar el instalador de NetLogo 4.1.2.

Configuración de la aplicación que simula la conducta del tumor. Se tienen presentes los siguientes controles los cuales juegan el siguiente papel en la simulación:

Ciclos, define la cantidad de tiempo que le tomara al sistema evolucionar.

Límite del tumor, define la frontera entre el bulto del tumor canceroso con la parte del tejido cerebral sano, sobre el eje X el cual tiene una longitud que va de -200 a +200.

Prepatrón, tejido cerebral y células cancerosas, cada uno de ellos establece el peso que juegan en la ecuación que calcula el gradiente total el cual define la dirección del movimiento que siguen las células cancerosas en el proceso de reorientación.

Densidad objetivo y flujo neto, definen la influencia que cada uno de estos parámetros juega en la cantidad de energía que gasta el sistema.

Fuerza, este parámetro le asigna habilidad al sistema inmune en el reconocimiento y posterior eliminación de las células cancerosas invasivas. Ver figura 11.

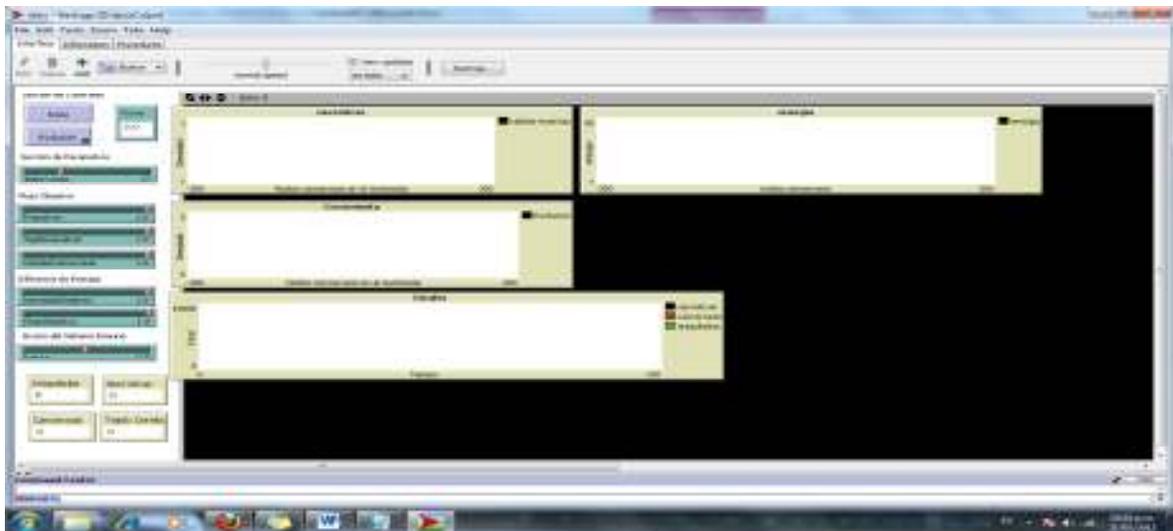


Figura 46. Pantalla principal y única del sistema, se ven los diferentes controles que configuran al modelo a ser simulado.

Apéndice C

Manual del Programador

Para el desarrollo de la aplicación se usó el lenguaje de programación nativo de la herramienta de desarrollo (NetLogo 4.1.2), la programación estructurada constituye la esencia en el desarrollo de los algoritmos diseñados, a continuación se muestran las partes más importantes de la totalidad del algoritmo.

Función que muestra la dinámica general del LGCA.

```
to Evolucion
  if ticks >= Ciclos [ stop ]
  reaccion-celular
  reorientacion ;; Operador que redistribuye las células cancerosas dentro del nodo sobre
  los canales de velocidad.
  distribucion-energia
  propagacion ;; después se considera la reorientación
  muerteInducida ;; se simula la muerte de las células cancerosas debido al sistema Inmune.
  tick
  grafica
  graficauno
  graficados
  graficatres
end
```

Función que modela al operador de reacción celular, que es el lugar donde se da la operación dicotómica mitosis/apoptosis.

```
to reaccion-celular
  ask patches with [(remainder pxcor 2) != 0 and (remainder pycor 2) != 0]
  [
    if (any? turtles-here with [heading != 290]) ;; si el nodo o patche tiene alguna célula
    pueden crearse y/o destruirse células
    [
      eleccion-mitosis-apoptosis
    ]
  ]
end
```

Función que simula la aniquilación de células cancerosas invasoras y que se encuentran lejanas al tumor central por causa del sistema inmune.

```
to muerteInducida
```

```

ask patches with [pxcor > limite-tumor and (remainder pxcor 2) != 0 and (remainder
pycor 2) != 0] ;; nodos impares a la derecha del límite tumoral
[
  if ((fuerza != 0) and (ticks >= round (Ciclos / 2))) ;; aquí se introduce un tiempo de
reacción tardío para que el sistema inmune comience su labor
  [
    ;; Entra en acción el sistema inmune sobre células cancerosas totalmente aisladas dentro
de un nodo, y por lo tanto los linfocitos tienen
    ;; la suficiente fortaleza para fermentar a la célula cancerosa y así eliminarla.
    if (count turtles-here with [color = red] = 1)
    [
      let aux random-float 1
      if (aux <= fuerza)
      [
        ask turtles-here with [color = red] [die]
        set densidad-local densidad-local - 1
        set verdes verdes + 1
      ]
    ]
  ]
]
end

```