



Instituto Politécnico Nacional  
Centro de Investigación en Computación



# Modelación microscópica del crecimiento e invasión de células cancerígenas usando autómatas celulares

---

Tesis  
que para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias de la Computación

Presenta  
Jaime Díaz Díaz

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

---

México, D.F.

Diciembre, 2012.



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

## SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

### ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 09:00 horas del día 14 del mes de Junio de 2012 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 microscópica del crecimiento e invasión de células cancerígenas usando autómatas celulares"**

Presentada por el alumno:

**DÍAZ**

Apellido paterno

**DÍAZ**

Apellido materno

**JAIME**

Nombre(s)

Con registro:

B	1	0	1	6	4	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. Luis Pastor Sánchez Fernández

Dra. Nareli Cruz Cortés

Dr. Marco Antonio Moreno Ibarra

Dr. Rolando Menchaca Méndez



PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN  
EN COMPUTACIÓN  
DIRECCIÓN

Dr. Luis Alfonso Villa Vargas



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México el día 30 del mes de octubre del año 2012, el (la) que suscribe Díaz Díaz Jaime alumno (a) del Programa de Maestría en ciencias de la computación con número de registro B101644 , adscrito al Centro de Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de el M.C. Germán Téllez Castillo y cede los derechos del trabajo intitulado Modelación microscópica del crecimiento e invasión de células cancerígenas usando autómatas celulares, 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 jaime.diaz.diaz@gmail.com . Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

---

Jaime Díaz Díaz  
Nombre y firma

# Resumen

Con el desarrollo del presente trabajo se obtuvo un modelo capaz de reproducir la dinámica de crecimiento e invasión de un tumor esférico cultivado in vitro originado a partir de la línea celular U87WT, la cuál produce un tumor de capacidades altamente invasivas. Se construyó el modelo basado en un autómata celular del tipo lattice - gas donde se adapta el principio del GoG (Go or Grow por sus siglas en inglés), principio que ha sido observado en algunos tipos de cáncer. Asimismo, se incorporaron los principios de mitosis y apoptosis. Los resultados del modelo propuesto se compararon con los datos publicados en el trabajo de Stein (Biophysical Journal) quien, basándose en ensayos in vitro, fue capaz de medir y proporcionar las métricas empleadas en este trabajo. Como resultado de la comparación entre los datos experimentales y los datos generados por el modelo concluimos que este último es capaz de capturar las propiedades de crecimiento, densidad y persistencia de movimiento observadas in vitro.



# Abstract

In this thesis we had developed a model that can reproduce in vitro spheroid tumor's growth and propagation dynamics. We have chosen tumor created from U87Wt cell line, which is denoted by its high invasively capability. The proposed model is based in a lattice gas cellular automaton, which had been enhanced with the GoG dichotomy, phenomenon observed in some kinds of cancer. At the same time, mitosis and apoptosis processes had been considered. Model's results have been compared against Stein's data and we could conclude that the proposed model captures growth, density and movement characteristics.

# Dedicatoria

Para las mujeres que han marcado mi vida: Emma y Abigail.

# Agradecimientos

Se agradece al Centro de Investigación en Computación (CIC), al Instituto Politécnico Nacional (IPN) y al CONACyT por su imprescindible apoyo en la realización de este trabajo.

Agradezco en gran medida al M. en C. Germán Téllez por toda la paciencia mostrada durante toda esta jornada así como a los miembros de mi comité que, sin sus valiosas observaciones, no hubiera podido alcanzar las metas aquí planteadas.

# Índice general

<b>Resumen</b>	II
<b>Dedicatoria</b>	IV
<b>Agradecimientos</b>	V
<b>Índice general</b>	VI
<b>Índice de figuras</b>	X
<b>Índice de algoritmos</b>	XV
<b>Glosario</b>	XVI
<b>1. Introducción</b>	1
1.1. Planteamiento del problema.	1
1.2. Objetivos	4
1.2.1. Objetivo general	4
1.2.2. Objetivos particulares	4
1.3. Metas del modelo	4
1.4. Justificación	7
1.5. Organización del documento	8



## *Índice general*

---

<b>2. Marco teórico</b>	9
2.1. Autómatas Celulares	9
2.1.1. ¿Que son?	9
2.1.2. Definición	10
2.2. LGCA	11
2.2.1. Estados del LGCA	12
2.2.2. Dinámica de un LGCA	15
2.3. Cáncer	19
2.3.1. Definición	19
2.3.2. Evolución	21
2.3.3. La dicotomía de la migración - proliferación (Go or Grow)	22
2.3.4. El cáncer como sistema complejo	23
<b>3. Estado del arte</b>	25
3.1. Modelos continuos	25
3.1.1. Modelos basado en una población celular y consumo de nutrientes	26
3.1.2. Modelos basados en la mecánica del tejido	27
3.2. Modelos discretos de población de células	27
3.2.1. Autómatas celulares	28
3.2.2. Modelo celular de Potts	30
<b>4. Modelo propuesto</b>	32
4.1. Autómata celular	33
4.1.1. Estados del modelo	33
4.1.2. Dinámica del modelo	38
4.1.2.1. Propagación (P)	38
4.1.2.2. Reacción celular (R)	39
4.1.2.3. Cambio fenotípico (C)	40

## *Índice general*

---

4.1.2.4. Reorientación celular (O) . . . . .	41
4.2. Analizador de resultados . . . . .	45
4.2.1. Identificación del centro del tumor . . . . .	45
4.2.1.1. Binarización . . . . .	46
4.2.1.2. Identificación de componentes . . . . .	46
4.2.1.3. Cálculo de áreas de los componentes identi- ficados . . . . .	47
4.2.1.4. Cálculo del centroide del tumor. . . . .	47
4.2.2. Cálculo de los radios del núcleo e invasivo . . . . .	47
4.3. Módulo de calibración . . . . .	49
4.4. Escala del modelo . . . . .	51
<b>5. Análisis e interpretación de resultados . . . . .</b>	<b>53</b>
5.1. Escenario de simulación . . . . .	53
5.2. Resultados . . . . .	54
5.2.1. Ensayo 1 . . . . .	54
5.2.1.1. Conclusiones sobre el ensayo 1 . . . . .	57
5.2.2. Ensayo 2 . . . . .	58
5.2.2.1. Conclusiones sobre el ensayo 2 . . . . .	64
5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros. . . . .	64
5.3.1. Variación del ECM con respecto a la variación de probabilidad de mitosis. . . . .	64
5.3.2. Variación del ECM con respecto a la variación de probabilidad de apoptosis. . . . .	66
5.3.3. Variación del ECM con respecto a la variación en la probabilidad de cambio fenotípico. . . . .	66
5.3.4. Conclusiones con respecto al análisis de sensibilidad . .	68
<b>6. Conclusiones y trabajo futuro. . . . .</b>	<b>71</b>
6.1. Conclusiones . . . . .	71
6.2. Trabajo futuro . . . . .	72

## *Índice general*

---

<b>7. Anexos</b>	73
7.1. Anexo 1: Diseño del sistema	73
7.1.1. Descripción estática del sistema propuesto.	73
7.1.1.1. Autómata celular.	73
7.1.1.2. Módulo de análisis	75
7.1.1.3. Módulo de ajuste.	77
7.2. Anexo 2: Experimentos previos	79
7.2.1. Modelo básico.	79
7.2.2. Modelo básico + reproducción selectiva.	81
7.2.3. Modelo Modelo básico + reproducción selectiva + cambio fenotípico	82
<b>Referencias</b>	86

# Índice de figuras

1.1.	Tasa de defunciones por tumores malignos por género / año en el periodo de 1998 - 2008. Fuente: INEGI . . . . .	2
1.2.	Resultados experimentales de [42]. Se define como radio de núcleo al radio del esferoide central, mientras que el radio invasivo denota el anillo exterior de la región invasiva. Puede observarse que los radios se desarrollan a velocidades diferentes. . . . .	5
1.3.	Ejemplo de evolución del tumor esferoidal basado en la línea celular U87WT, donde pueden apreciarse la estructura en capas del tumor. Imagen tomada de [42] . . . . .	6
1.4.	Las trayectorias de las células se alejan del núcleo durante el primer día. Se puede apreciar una continuidad en la dirección del movimiento. Imagen tomada de [41] . . . . .	6
2.1.	Ejemplo de configuración de una localidad en un LGCA con $\tilde{b}=5$ . Los círculos en blanco denotan a los canales libres. . . . .	15
2.2.	Modificación realizada sobre una localidad al someterse al operador de interacción. En este ejemplo el operador llevo a cabo una redistribución de las partículas existentes en los canales de ocupación. . . . .	17
2.3.	Propagación en un lattice cuadrado con $m = 1$ . Los cuadrados amarillos denotan los canales vacíos, mientras que los cuadrados azules denotan partículas existentes en el canal. Los canales de desplazamiento están dados por: $c_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$ , $c_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ , $c_3 = \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \end{pmatrix}$ , $c_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \end{pmatrix}$ , $c_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ . Las partículas en los canales de reposo no son afectadas por el operador de propagación. . . . .	18
2.4.	La interrupción en el mantenimiento de la homeostasis puede dar origen a fallas en el sistema, dando origen a crecimientos neoplásicos. . . . .	19



2.5.	Hanahan y Weinberg identificaron seis posibles tipos de fenotipos en las células cancerígenas: autosuficiencia a las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de anti - crecimiento, evasión de la apoptosis, capacidad ilimitada de división, angiogénesis sostenida e invasión de tejidos y metástasis. Imagen tomada de [23]. . . . .	21
2.6.	Etapas de crecimiento tumoral. En a) el tumor en etapa avascular, al alcanzar cierto desarrollo comienza a producir señales angiogénicas, las cuales al ser recibidas por el tejido circundante dan origen al desarrollo de vasos sanguíneos en dirección de la fuente de la señal. En b) se observa un tumor vascularizado. . . . .	22
2.7.	Relación entre las escalas del modelado y el nivel de enfoque empleado para explicar el desarrollo tumoral. . . . .	24
4.1.	Modelo propuesto . . . . .	34
4.2.	Posible composición de una localidad en un lattice acoplado (b) el cual esta compuesto por $\mathcal{L}_m$ (b) y por $\mathcal{L}_r$ (c) . . . . .	37
4.3.	Modo de operación del cambio fenotípico, con respecto a la densidad. El eje $x$ denota la densidad de células en la localidad evaluada mientras que el eje $y$ denota la probabilidad de que una célula cambie su fenotipo. . . . .	42
4.4.	Operación de la expresión V. A partir del canal de desplazamiento evaluado, V determina qué localidades deberán ser consideradas para calcular el flujo por nodo promedio. En el ejemplo, un nodo con vecindad von neuman radio 3, dependiendo del canal de desplazamiento evaluado $(C_1, C_2, C_3, C_4)$ , V selecciona a las localidades en amarillo. . . . .	44
5.1.	Escala de grises empleada en la simulación de desarrollo tumoral. En la parte superior de cada color se encuentra la densidad de células que representa. . . . .	54
5.2.	Evolución del autómata empleando la configuración indicada en 5.1 en un periodo de 7 días. Puede apreciarse visualmente que los radios internos y externos se desarrollan a velocidades diferentes. La escala de grises denota la densidad de células por localidad, ajustándose a la escala de la figura 5.1. . . . .	55

5.3. Tasas de crecimiento de los radios del núcleo e invasivo. El autómata celular durante este experimento presento un error cuadrático medio de $204.247 \mu\text{m}$ . Como puede apreciarse en el gráfico, los radios interno e invasivo se desarrollaron a velocidades diferentes. . . . .	56
5.4. Densidades promedio. En a) se capturo la densidad radial partiendo del núcleo (posición 0). Conforme incrementa la distancia, disminuye la densidad radial. b) El tumor simulado se divide en dos secciones: el núcleo y el anillo invasivo. Durante la evolución del modelo se observa que la densidad dentro del núcleo permanece constante, en tanto que la densidad del anillo invasivo crece abruptamente durante las primeras 24 hrs. y después adopta una tasa de crecimiento menor. . . . .	57
5.5. Campo de velocidad a las 24 hrs. de ejecución. Al realizar la suma de los vectores de desplazamiento capturados después de las 20 ejecuciones se obtiene la presente figura, donde puede apreciarse que surge una constante de “huida” de las células en la frontera del núcleo. . . . .	58
5.6. Evolución del autómata empleando la configuración indicada en 5.2 en un periodo de 7 días. La escala de grises denota la densidad de células por localidad, ajustándose a la escala de la figura 5.1. . . . .	60
5.7. Tasas de crecimiento de los radios del núcleo e invasivo. El autómata celular durante este experimento presento un error cuadrático medio de $169.315 \mu\text{m}$ . Como puede apreciarse en el gráfico, los radios interno e invasivo se desarrollaron a velocidades diferentes. . . . .	61
5.8. Densidades promedio. En a) se capturó la densidad radial partiendo del núcleo (posición 0). Conforme incrementa la distancia, disminuye la densidad radial. b) El tumor simulado se divide en dos secciones: el núcleo y el anillo invasivo. Durante la evolución del modelo se observa que la densidad dentro del núcleo decrece lentamente, en tanto que la densidad del anillo invasivo crece abruptamente durante las primeras 24 hrs y después adopta una tasa de crecimiento menor. . . . .	62

5.9. Campo de velocidad a las 24 hrs de ejecución. Al realizar la suma de los vectores de desplazamiento capturados después de las 20 ejecuciones se obtiene la presente figura, donde puede apreciarse que surge una constante de “huida” de las células en la frontera del núcleo. . . . .	63
5.10. Relación de crecimiento del modelo propuesto contra el modelo base. Puede observarse que la relación generada por el modelo captura la tendencia marcada por los datos de Stein. . . . .	63
5.11. $\Delta ECM$ con respecto a $\Delta\gamma_M$ . . . . .	65
5.12. % de cambio en ECM por variación en probabilidad de mitosis . . . . .	66
5.13. $\Delta ECM$ con respecto a $\Delta\gamma_A$ . . . . .	67
5.14. % de cambio en ECM por variación en probabilidad de apoptosis . . . . .	67
5.15. $\Delta ECM$ con respecto a $\Delta\alpha$ y $\Delta\beta$ . . . . .	68
5.16. %ECM con respecto a $\Delta\alpha$ y $\Delta\beta$ . . . . .	69
7.1. Diagrama de componentes del sistema . . . . .	73
7.2. Estructura estática del LGCA operado en el modelo propuesto. . . . .	76
7.3. Estructura estática del módulo de análisis. . . . .	78
7.4. Estructura estática del módulo de ajuste. . . . .	79
7.5. Evolución de la primer versión del modelo. Como puede apreciarse, ambos radios crecen a velocidad constante, causa por la cual esta versión fue descartada.. . . .	80
7.6. Desarrollo de los radios reportado sobre el modelo base. En a) puede observarse que ambos radios crecen a velocidades constantes, mientras que en b) se observa que la densidad por nodo permanece al límite en casi toda el área del tumor. . . . .	81
7.7. Evolución de la segunda versión del modelo. Como puede apreciarse, ambos radios crecen a diferentes. Aún así, este modelo no logra alcanzar la tasa de crecimiento de los radios, por lo cual es descartado.. . . .	82
7.8. Medición de los radios producidos por el modelo básico + reproducción selectiva. Los radios logran desarrollarse a velocidades diferentes (a) a costa de una disminución en la densidad celular (b). . . . .	83

## *Índice de figuras*

---

7.9. Evolución de la tercer versión del modelo. Como puede apreciarse, ambos radios crecen a velocidades diferentes, aproximándose más a los datos de Stein . . . . .	84
7.10. Medición de los radios producidos por el modelo básico + reproducción selectiva. Los radios logran desarrollarse a velocidades diferentes (a) a costa de una disminución en la densidad celular (b). . . . .	85



# Índice de algoritmos

4.1. Cambio fenotípico . . . . .	41
4.2. Algoritmo de etiquetado . . . . .	46
4.3. Identificación del centroide del tumor . . . . .	47
4.4. DE/rand/1/bin . . . . .	50
5.1. Medición de la sensibilidad del modelo ante cambios en los parámetros. . . . .	65

# Glosario

**Angiogénesis:** Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. Esto ocurre porque el tumor descarga productos químicos.

**Anisotropía:** Propiedad física que permite obtener diferentes valores dependiendo de la dirección de la medida.

**Apoptosis:** Forma de muerte celular programada, que está regulada genéticamente.

**Célula endotelial:** Tipo de célula aplanada que recubre el interior de los capilares sanguíneos y forma su pared.

**Célula estromal:** Tipo de célula que constituye ciertos tipos de tejido conjuntivo (tejido de sostén que rodea otros tejidos y órganos).

**Células germinales:** Son las células que dan origen a los gametos de los organismos que se reproducen sexualmente.

**Célula somática:** Cualquier célula que conforme el cuerpo de un organismo (opuestas a las células germinales).

**Diferenciación celular:** Es el proceso por el que las células adquieren una forma y una función determinada durante el desarrollo embrionario o la vida de un organismo pluricelular, especializándose en un tipo celular.

**Factores de crecimiento:** Son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteínica cuyas funciones son la estimulación para la proliferación celular, la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis.

**Fenotipo:** Es una propiedad observada en el organismo, como la morfología, el desarrollo, o el comportamiento.

**Genotipo:** Constitución genética de una célula, organismo o individuo con referencia a una característica especial en consideración.

**Haptotaxis:** Movimiento dirigido de células debido a los gradientes de sustratos fijos en el medio extracelular. Se diferencia de la quimiotaxis en el hecho de que las sustancias que provocan el movimiento en esta última son difundibles.

**Homeostasis:** Proceso por el cual un organismo mantiene las condiciones internas constantes necesarias para la vida. Puesto que se mantienen condiciones constantes dentro del tejido, cada célula está sometida a variaciones más pequeñas en su propio medio externo. Existe un intercambio constante entre la sangre y el líquido extra-celular que baña cada célula; es la composición estable de la sangre la que hace posible que se mantenga la invariabilidad del líquido extracelular. La composición constante del líquido extra-celular protege a cada célula de los cambios que se producen en el medio externo.

**Matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés)** Entidad estructuralmente compleja que rodea y soporta las células que se encuentran en los tejidos de los mamíferos. La ECM también es conocida como tejido conectivo; está compuesta principalmente de 3 clases de moléculas:

1. Proteínas Estructurales: colágeno y elastina.
2. Proteínas Especializadas: e.j. Fibrilina, fibronectina y laminina.
3. Proteoglicanos: estos están compuestos de una proteína central en la cual se unen cadenas largas de unidades de disacáridos repetitivos llamados glicosaminoglicanos (GAGs) formando así compuestos complejos de alto peso molecular que conforman la ECM.

**Metástasis:** Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra. Un tumor formado por células que se han diseminado se llama "tumor metastásico" o "metástasis". El tumor metastásico contiene células que son como aquellas del tumor original (primario).

**Motilidad:** Término de la biología para expresar la habilidad de moverse espontáneamente e independientemente.

**Mutación somática:** Alteración genética adquirida por una célula que puede ser transmitida a su progenie en el transcurso de la división celular. La mutación somática es frecuentemente causada por factores ambientales, tales como la exposición a radiación ultravioleta o a ciertos químicos.

**Necrosis:** Muerte prematura de la célula y del tejido vivo.

**Neoplasia:** Tumor producido por la multiplicación incontrolada de células. Según el grado de diferenciación de sus células y la capacidad invasiva y metastásica se dividen en benignas y malignas.

**Percolación:** Percolación se refiere al movimiento y filtración de fluidos a través de materiales porosos no saturados. Por ejemplo, el movimiento de un solvente a través de papel filtro (cromatografía) y el movimiento de petróleo a través de una roca fracturada.

**Quimiotaxis:** Fenómeno en el cual las bacterias y otras células de organismos uni o multicelulares dirigen sus movimientos de acuerdo a ciertas sustancias químicas en su medio ambiente.

**Quimiotáctico:** Organismo capaz de responder a un estímulo químico acercándose o alejándose de él.

**Sistema linfático:** Es una red de órganos, ganglios linfáticos, conductos y vasos linfáticos, que producen y transportan linfa desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo. Se conoce como linfa al compuesto de glóbulos blancos, proteínas y grasas la cual cumple con las siguientes funciones:

- Recolectar y devolver el líquido intersticial a la sangre.
- Defender el cuerpo contra los organismos patógenos.
- Absorber los nutrientes del aparato digestivo y volcarlos en las venas subclavias.

**Vaso sanguíneo:** Es una estructura hueca y tubular con una acción o efecto que hace conducir la sangre impulsada por la acción del corazón. Se clasifica en tres grupos: Arterias, capilares y venas.

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Planteamiento del problema.

El término *cáncer* es empleado para describir a un conjunto de enfermedades en donde células anormales se dividen sin control y son capaces de invadir otros tejidos del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y límbico [3].

Este conjunto de enfermedades fue el responsable en el 2008 de aproximadamente el 13 % de las muertes a nivel mundial [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que, entre los años 2007 y 2030, la mortandad por cáncer aumentará un 45 % a nivel mundial, pues estima que pasará de 7.9 a 11.5 millones de defunciones por año, resultado del crecimiento demográfico y del envejecimiento de la población. Durante el mismo periodo, el número de casos nuevos pasará de 11.3 a 15.5 millones.

En México se conserva dicha tendencia. En un estudio publicado por el INEGI [2] en el periodo de 1998 a 2008 (figura 1.1), se observó que la tasa de mortalidad por cáncer se incrementó, pasando de 57.7 a 66.6 muertes por cada 100 mil habitantes. Esta tendencia resulta preocupante por las implicaciones sobre los años de vida perdidos en el proceso de la enfermedad, por la capacidad de las instituciones para dar atención adecuada y oportuna, y por el impacto de la enfermedad dentro del núcleo familiar.

Por ello, se hace necesario contar con una mejor comprensión sobre el comportamiento y desarrollo de la enfermedad a fin de poder mejorar el desarrollo de terapias y tratamientos.

El estudio del desarrollo y evolución del cáncer ha sido abordado a través de diversos enfoques: macroscópico, basado en ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales; microscópico, basados en individuos; o bien a través de una combinación de ambos enfoques. En el desarrollo de la presente tesis se adopta el enfoque microscópico, puesto que se cree que la causa fundamental de la enfermedad reside a nivel genético, donde las mutaciones permiten a las

### 1.1. Planteamiento del problema.

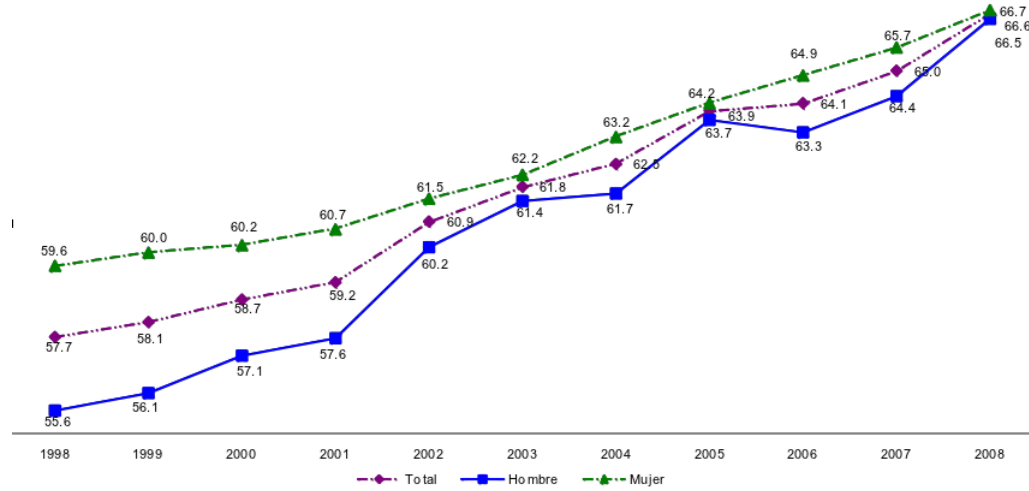


Figura 1.1: Tasa de defunciones por tumores malignos por género / año en el periodo de 1998 - 2008. Fuente: INEGI

células desarrollar una ventaja selectiva, logrando reproducirse o prolongar su vida en contra de las restricciones normales [38].

La evidencia experimental sugiere que la motilidad celular y la proliferación se encuentran inversamente correlacionadas en algunos tipos de cáncer[20]; que las células tumorales proliferativas se mueven lentamente y que las células en migración se mueven más rápidamente y se reproducen lentamente. Esta observación es comúnmente referida como la dicotomía migración - proliferación (o la hipótesis del Go or Grow). Aunque es sabido que las mutaciones genéticas juegan un rol importante en la invasividad del cáncer, Giese y otros [20] demostraron que la regulación positiva de genes relacionados con la motilidad contribuye al fenotipo invasivo del neoplasma maligno; asimismo, propusieron que las células con menor tasas de proliferación son menos susceptibles al tratamiento convencional citotóxico. Por tanto, un fenotipo predominantemente migratorio con una baja tasa de proliferación (temporal) puede ser capaz de invadir tejido circundante aún ante la presencia de tratamiento. Por esto es importante comprender el rol de la dicotomía fenotípica de migración proliferación. Sin embargo, a pesar de los avances en nuestra comprensión de la invasión de las células cancerosas, los mecanismos que regulan dichos interruptores fenotípicos aún no se han dilucidado.

Basado en estos hechos, y a fin de entender mejor los cambios en el fenotipo

### 1.1. Planteamiento del problema.

---

celular, en este trabajo se realiza una aproximación computacional a través de una variante de autómatas celulares conocida como *lattice gas* (LGCA, por sus siglas en inglés) donde se realiza la tarea de modelar el comportamiento de las células a partir de la definición de los operadores soportados por este tipo de autómatas. En dicho modelo se propone que el cambio fenotípico se encuentra regulado por la densidad celular.



## 1.2. Objetivos

### 1.2.1. Objetivo general

Diseñar, modelar, implementar y validar un modelo basado en autómatas celulares del tipo lattice gas, el cual, implementando el principio de GoG, reproduzca la dinámica de crecimiento y propagación de células cancerosas cultivadas in vitro a partir de la línea celular U87WT.

### 1.2.2. Objetivos particulares

1. Diseñar el autómata celular lattice gas para resolver el problema planteado en el objetivo general.
2. Implementar el autómata diseñado en el objetivo particular 1.
3. Validar el algoritmo implementado contra los resultados publicados, buscando generar la reproducción estructural del tumor y las tasas de crecimiento y densidad referidas en la literatura para el tipo de cáncer elegido.
4. Realizar los ajustes necesarios al diseño generado de acuerdo con los resultados obtenidos en la implementación del algoritmo.

## 1.3. Metas del modelo

A fin de validar los resultados del modelo propuesto, se compararon los datos generados contra los datos publicados en el trabajo de Stein y otros [42], quienes llevaron a cabo experimentos in vitro a fin de capturar los rasgos característicos del tumor esferoideal originado de la línea celular U87WT, mutación de glioblastoma con alta capacidad invasiva. Los resultados de este estudio pueden observarse en las figuras 1.2 y 1.3.

En [41] se obtuvo evidencia de que, cuando más cerca del esferoide se encuentre una célula, está tenderá a alejarse de él, siendo más evidente este comportamiento durante las primeras 24 horas de evolución. En la figura 1.4 puede observarse este comportamiento además de que se hace notoria la persistencia radial del movimiento.

### 1.3. Metas del modelo

---

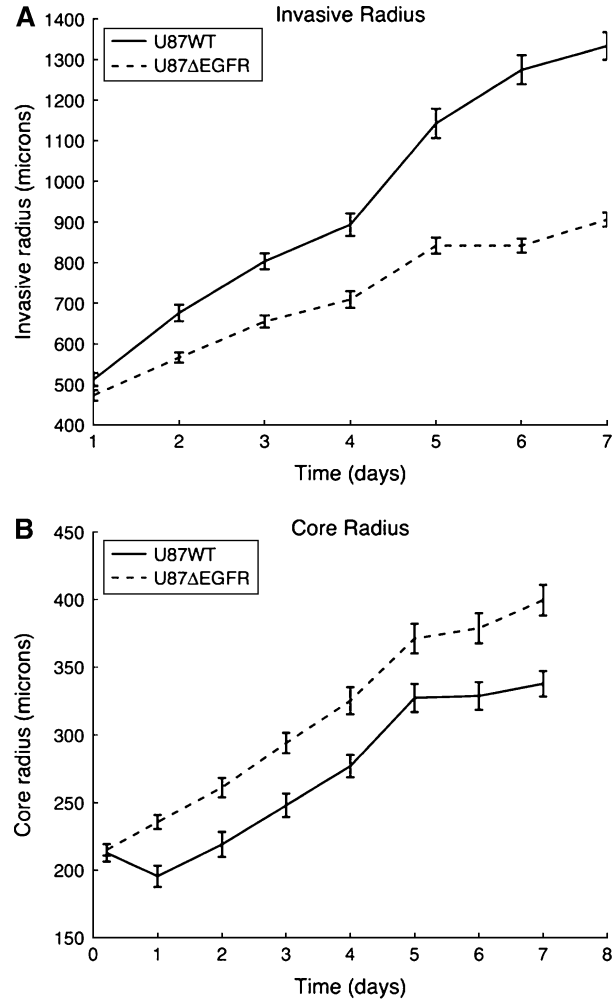


Figura 1.2: Resultados experimentales de [42]. Se define como radio de núcleo al radio del esferoide central, mientras que el radio invasivo denota el anillo exterior de la región invasiva. Puede observarse que los radios se desarrollan a velocidades diferentes.

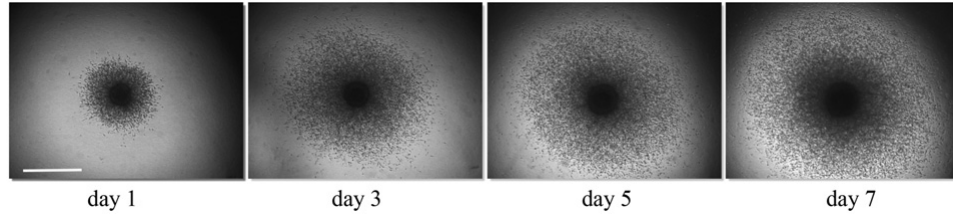


Figura 1.3: Ejemplo de evolución del tumor esferoidal basado en la línea celular U87WT, donde pueden apreciarse la estructura en capas del tumor. Imagen tomada de [42]

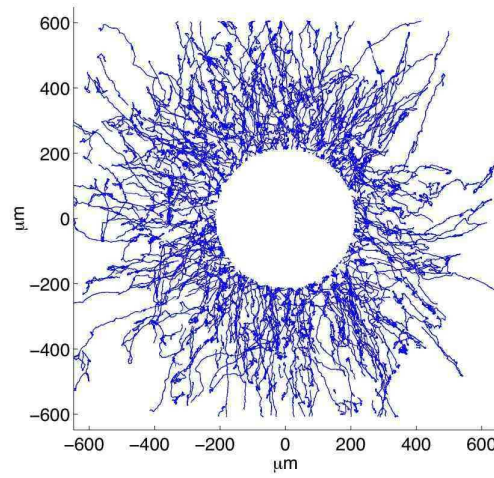


Figura 1.4: Las trayectorias de las células se alejan del núcleo durante el primer día. Se puede apreciar una continuidad en la dirección del movimiento. Imagen tomada de [41]

De los trabajos previamente citados se obtienen las siguientes premisas con respecto al desarrollo del tumor, contra las cuales se llevó a cabo la evaluación del modelo propuesto:

1. El radio del núcleo e invasivo del tumor crecen a diferentes velocidades en el tiempo.
2. El movimiento celular exhibe una persistencia radial cerca del núcleo, durante el primer día del experimento.

## 1.4. Justificación

Los modelos basados en individuos proporcionan un enfoque de modelado donde es posible llevar a cabo una descripción estocástica de la dinámica presente a nivel celular. En particular, los autómatas celulares presentan un área de trabajo apropiada para modelar la evolución tumoral dado que permiten:

- Simular las verdades conocidas a nivel celular por medio de funciones de transición.
- El movimiento de las células tumorales a través de su medio involucra a varias escalas temporales y espaciales. En un sistema continuo, el cambio de estas escalas es complejo de modelar; en un modelo microscópico discreto es posible manejarlo [25].
- En la naturaleza per se de los autómatas celulares radica un paralelismo implícito, por lo cual, es posible lograr un mejor desempeño durante el proceso de cómputo.

Asimismo y como se abordará en el capítulo 2 el crecimiento y evolución del cáncer es caracterizado como un sistema complejo, y dada la capacidad de los autómatas celulares para poder generar comportamiento emergente, hacen de ellos una herramienta candidata para resolver este tipo de problemas.

Al termino de este trabajo se contará con un modelo capaz de reproducir la dinámica elegida sobre el cual será posible, como trabajo futuro, el derivar hipótesis basadas en el análisis de correlación entre las variables incorporadas, o incorporar nuevas hipótesis con respecto al comportamiento de las células malignas y al cáncer en general.

## 1.5. Organización del documento

Los capítulos de la presente tesis se estructuran como se indica a continuación:

**Capítulo 1.** Se presenta la propuesta del tema, el planteamiento del problema así mismo los objetivos que se pretenden lograr y la justificación que sustenta la investigación.

**Capítulo 2.** Presenta los conceptos introductorios sobre la teoría de autómatas celulares, en especial sobre la especialización conocida como Lattice Gas (LGCA, por sus siglas en ingles). En este capítulo también se hace una revisión sobre lo que es el cáncer, cuales son sus características esenciales a nivel celular, y sobre el porqué se define al desarrollo tumoral como un sistema complejo.

**Capítulo 3.** En este capítulo se presenta una revisión a los modelos diseñados para simular la evolución de los tumores avasculares desde el punto de vista macroscópico y microscópico, terminando con una revisión sobre los enfoques de autómatas celulares empleados para abordar el problema del presente trabajo.

**Capítulo 4.** En este capítulo se desarrolla el modelo propuesto, así como todos los aparatos necesarios para llevar a cabo la recolección de las medidas a nivel macroscópico.

**Capítulo 5.** En este capítulo se describen los resultados obtenidos de la simulación efectuada sobre la propuesta de solución.

**Capítulo 6.** En este capítulo se enuncian las conclusiones de los resultados obtenidos y algunas opciones de extensión a esta propuesta.

## Capítulo 2

# Marco teórico

### 2.1. Autómatas Celulares

Los autómatas celulares son sistemas dinámicos discretos. Fueron introducidos por John von Neumann y Stanislaw Marcin Ulam en la década de 1950 en un intento de modelar la auto reproducción biológica. Desde entonces, se les ha empleado para modelar sistemas físicos, químicos y biológicos. La principal razón detrás de su popularidad quizá se deba a la enorme potencialidad que poseen para modelar sistemas complejos por medio de funciones simples.

#### 2.1.1. ¿Que son?

Los autómatas celulares son una clase de sistemas dinámicos, espacial y temporalmente discretos, basados en interacciones locales entre un conjunto de componentes individuales (células)[46, 8]. La comunicación entre componentes se encuentra limitada a una interacción local (vecindario). Cada componente se encuentra en un estado específico el cuál cambia en el tiempo dependiendo del estado de sus vecinos. La estructura resultante puede ser vista como un dispositivo de procesamiento paralelo. Esta estructura simple, cuando es iterada varias veces produce patrones complejos mostrando así el potencial de simular diferentes y sofisticados fenómenos.

Los autómatas celulares son una especialización de la teoría de autómatas[31]; la diferencia radica en que el autómata convencional procesa una señal de entrada (una cinta) y en consecuencia genera una señal de salida, en tanto que los autómatas celulares obtienen las señales requeridas para su operación del vecindario de la localidad que se está evaluando y generalmente no buscan generar una señal de salida.

Las características principales de estos sistemas discretos son:

**1. Espacio discreto:** El espacio del autómata se encuentra conformado por un lattice  $n$  - dimensional.

**2. Estados discretos:** Cada localidad, sitio o célula puede contener un estado de un conjunto de estados finitos.

**3. Dinámica discreta:** El tiempo es discreto, por lo que por cada paso de tiempo, toda localidad actualiza su estado de manera simultánea, obedeciendo lo dictado por las funciones de transición.

**4. Funciones locales:** Son las funciones de transición que definen la dinámica de la localidad; dependen únicamente de la configuración de las localidades espacialmente adyacentes (vecinas). Las funciones pueden ser deterministas o probabilísticas.

**5. Homogeneidad:** Toda localidad es equivalente; las funciones de transición para cada localidad son las mismas en todo momento.

Las características anteriores pueden ser extendidas y/o omitidas dando lugar a múltiples variantes del sistema básico del autómata celular.

### 2.1.2. Definición

Un autómata celular está definido por la cuatro tupla[28]

$$(\mathcal{L}, \mathcal{E}, \mathcal{N}_r, \mathcal{R}) \tag{2.1}$$

donde:

- $\mathcal{L} = \mathbb{Z}^d$  es un lattice  $d$  - dimensional euclidiano, con  $d \in \mathbb{Z}^+$ .
- $\mathcal{E}$  es un conjunto finito de estados; cada localidad  $r \in \mathcal{L}$  se encuentra en un estado  $s \in \mathcal{E}$ .
- $\mathcal{N}_r \subset \mathbb{Z}^d$  es un conjunto finito de localidades en el lattice  $\mathcal{L}$  con influencia sobre el estado de la localidad  $r$ . A  $\mathcal{N}_r$  se le conoce como *vecindad*.

## 2.2. LGCA

---

- $\mathcal{R} : \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|} \rightarrow \mathcal{E}$  es una función determinista o probabilística donde:

$\mathcal{E}^{|\mathcal{N}|}$  es el conjunto de todos los mapeos  $f : \mathcal{N} \rightarrow \mathcal{E}$ .

### *Observación*

- El estado de una localidad  $r$  en el tiempo  $t + 1$  depende de los estados de las células  $n \in \mathcal{N}_r$  en el tiempo  $t$ .
- Los elementos  $n \in \mathcal{N}_r$  son interpretados como coordenadas relativas a  $r$ , siendo  $r$  identificado por la coordenada  $(0, \dots, 0)$
- $\mathcal{N}_r$  puede ser interpretado como una interconexión entre localidades.

El mapeo  $\mathcal{R} : \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|} \rightarrow \mathcal{E}$  define a la *configuración local*. Está contiene exactamente la información para actualizar a una localidad.

Al conjunto de estados de todas las localidades que componen a  $\mathcal{L}$  en un tiempo  $t$  denotado por  $g_t$  se le define como *configuración global* del autómata.  $g_t$  dará origen a una nueva configuración  $g_{t+1}$  en el siguiente paso de tiempo, donde todas las localidades obtendrán un nuevo estado de acuerdo al mapeo  $\mathcal{R}$ ;

i.e.

la regla global asociada es entonces un mapeo

$$R : \mathcal{E}^{\mathcal{L}} \rightarrow \mathcal{E}^{\mathcal{L}} \tag{2.2}$$

## 2.2. LGCA

Los autómatas lattice - gas (LGCA, por sus siglas en ingles) han sido introducidos como un modelo discreto de fluidos. La primer propuesta en esta dirección fue el modelo HPP (por Hardy, de Pazzis y Pomeau). HPP empleaba un lattice cuadrado, donde el movimiento de las partículas de gas en direcciones ortogonales estaba definido por colisiones que conservaban el momento. La ventaja de este modelo sobre los autómatas celulares tradicionales fue la implementación intuitiva del movimiento de partículas. Aún así, HPP fallo en simular las ecuaciones de Navier - Stokes.



## 2.2. LGCA

---

Posteriormente, Frish, Hasslacher y Pomeau (FHP) desarrollaron un LGCA hexagonal el cuál fue suficiente para producir la ecuación de Navier - Stokes en el límite macroscópico.

La fortaleza del método LGCA está en el potencial de movimiento y la interacción entre individuos (por ejemplo, partículas, células). En el modelo tradicional de autómata celular una localidad en el lattice puede contener (por lo general) a sólo un individuo por lo que el movimiento de individuos entre localidades puede dar origen a colisiones cuando dos individuos intentan ubicarse en la misma localidad. El modelo de lattice - gas solventa este problema al contar con canales separados para cada dirección del movimiento; los canales especifican la magnitud y dirección del movimiento, además de que pueden incluir estados de desplazamiento cero. Por otra parte, el LGCA impone un principio de exclusión sobre la ocupación del canal, i.e. cada canal puede albergar a lo mas una partícula.

La función de transición de un LGCA puede ser dividida en dos operadores:

- Operador de interacción: actualiza el estado de cada canal para cada localidad del lattice. Las partículas pueden cambiar su estado de desplazamiento (reorientación) o someterse a un proceso estocástico de nacimiento / muerte (reacciones).
- Operador de propagación: Las partículas se mueven de forma sincronizada en la dirección y distancia especificada por su estado de desplazamiento. Este paso es determinista y conserva masa y momento, lo cual, en general, no es el caso para los operadores de interacción (reorientación, reacciones). El transporte síncrono evita la colisión de partículas, la cual podría violar el principio de exclusión (otros modelos tienen que definir un algoritmo de resolución de colisiones). El modelo de LGCA permite el movimiento paralelo síncrono y la actualización de un gran número de partículas.

La idea básica de los modelos de lattice gas es la de imitar el comportamiento de un sistema dinámico complejo a través de la aplicación reiterada de reglas simples de transporte local e interacción.

### 2.2.1. Estados del LGCA

En un LGCA existe un conjunto de *canales de desplazamiento* para cada localidad, donde cada canal es denotado por la pareja ordenada

$$(r, c_i) \quad (2.3)$$

donde:

- $c_i \in \mathcal{N}_b$  con  $i = 1, 2, \dots, b$ .
- $b$  es el *número de canales de desplazamiento en cada* localidad.

Además se define a una variable  $\beta$ , la cual representa al número de canales de desplazamiento cero (también llamado reposo) donde:

$$\beta \in \mathbb{N}_0 = \mathbb{N} \cup \{0\} \quad (2.4)$$

entonces, el número total de canales de reposo en una localidad del lattice se encuentra definido por:

$$(r, c_i), b < i \leq b + \beta \quad (2.5)$$

con  $c_i = \{0\}^\beta$

Se adopta un *principio de exclusión*, el cual establece:

“A lo más una partícula puede estar en un canal de una localidad.”

i.e.

Cada localidad tendrá a lo más

$$\tilde{b} = b + \beta \quad (2.6)$$

partículas distribuidas en los diferentes canales  $(r, c_i)$ .

La presencia o ausencia de una partícula en un canal  $i$ -ésimo de una localidad  $r$  se denota a través de un *número de ocupación*

$$\eta_{\mathbf{i}}(r) \text{ con } i = 1, \dots, \tilde{b} \quad (2.7)$$

Los números de ocupación son variables booleanas que indican la presencia o ausencia de una partícula en un canal; i.e.

$$\eta_i(r) = \begin{cases} 1 & \text{si existe una célula en el canal } i \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases} \quad (2.8)$$

El estado de una localidad  $r$  es denotado por  $s(r)$ , donde:

$$s(r) = (\eta_1(r), \dots, \eta_{\tilde{b}}(r)) = \eta(r) \quad (2.9)$$

A  $\eta(r)$  se le llama la *configuración de la localidad*.

Para cualquier  $r \in \mathcal{L}$ , (coordenada espacial) la *vecindad* de vecinos cercanos  $\mathcal{N}_b$  es una lista finita de localidades tales que:

$$\mathcal{N}_b(r) = \{r + c_i : c_i \in \mathcal{N}_b, i = 1, \dots, b\} \quad (2.10)$$

El *conjunto de estados elementales*  $\mathcal{E}$  de una localidad es dado por:

$$\begin{aligned} \mathcal{E} &= \{0, 1\}^{\tilde{b}} \\ s(r) &\in \mathcal{E} \end{aligned} \quad (2.11)$$

La *configuración local*  $S_{\mathcal{N}_b(r)}$ , tal que:

$$\begin{aligned} S_{\mathcal{N}_b(r)} &= (\eta(r_i)_{r_i \in \mathcal{N}_b(r)}) \\ &= \eta_{\mathcal{N}(r)} \end{aligned} \quad (2.12)$$

La *densidad de una localidad*  $r$  en el tiempo  $k \in \mathbb{N}$ , se denota  $n(r, k)$  tal que

$$n(r, k) = \sum_{i=0}^{\tilde{b}} \eta_{\mathbf{i}}(r, k) \quad (2.13)$$

La figura 2.1 muestra un ejemplo de una localidad perteneciente a un lattice gas bidimensional con  $b = 4$  y  $\beta = 1$ .

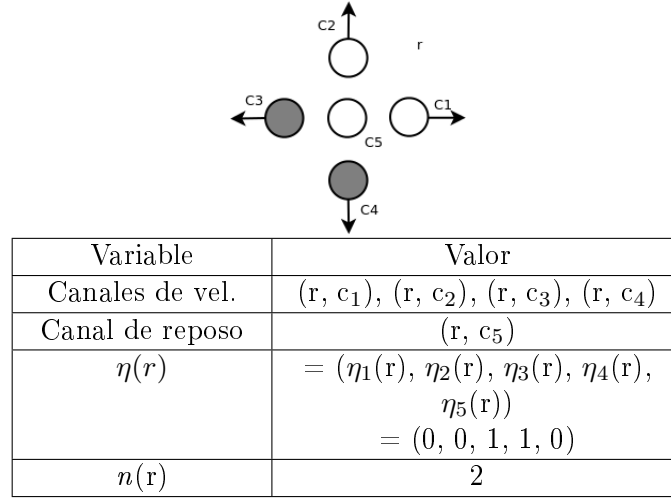


Figura 2.1: Ejemplo de configuración de una localidad en un LGCA con  $\tilde{b}=5$ . Los círculos en blanco denotan a los canales libres.

### 2.2.2. Dinámica de un LGCA

Surge de la aplicación repetitiva de dos etapas:

- (i) Interacciones locales y
- (ii) Propagación (migración) aplicadas simultáneamente a todas las localidades del lattice en cada etapa de tiempo discreto.

Estas etapas o pasos satisfacen el principio de exclusión.

#### Etapas de interacción (I)

Con base a la regla de interacción  $\mathcal{R}^I$  las partículas pueden:

- Cambiar de lugar (figura 2.2)
- Ser creadas.
- Ser destruidas.

La regla  $\mathcal{R}^I$  puede ser:

- Determinista.
- Estocástica.

La dinámica de un estado

$$s(r, k) = \eta(r, k) \in \{0, 1\}^{\tilde{b}}$$

es determinada por la dinámica de los números de ocupación

$$\eta_i(r, k) \text{ para } i = 1, 2, \dots, \tilde{b}$$

para la localidad  $r$  en un tiempo  $k$ .

Por lo tanto el estado de pre - interacción  $\eta_i(r, k)$  es reemplazado por el estado de pos - interacción  $\eta_i^I(r, k)$ , determinado por

$$\eta_i^I(r, k) = \mathcal{R}_i^I(\{\eta(r, k) | r \in \mathcal{N}_b(r)\}) \quad (2.14)$$

con

$$\mathcal{R}^I(\{\eta(r, k) | r \in \mathcal{N}_b(r)\}) = (\mathcal{R}_i^I(\{\eta(r, k) | r \in \mathcal{N}_b(r)\}))_{i=1}^{\tilde{b}} = z \quad (2.15)$$

Con probabilidad

$$w(\{\eta(r, k) | r \in \mathcal{N}_b(r)\} \rightarrow z) \quad (2.16)$$

donde

$$z \in \{0, 1\}^{\tilde{b}} \quad (2.17)$$

y la probabilidad de transición independiente del tiempo  $w$ .

En la figura 2.2 se muestra un ejemplo de la aplicación del operador de interacción al contenido de una localidad.

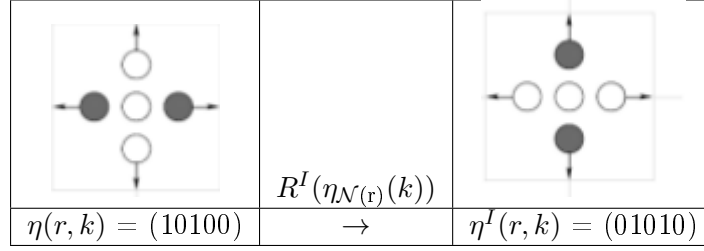


Figura 2.2: Modificación realizada sobre una localidad al someterse al operador de interacción. En este ejemplo el operador llevo a cabo una redistribución de las partículas existentes en los canales de ocupación.

Observación:

La regla  $R^I$  es:

- Espacialmente homogénea; i.e.  
No depende de la posición de la célula  $r$ , sin embargo, puede hacerse no homogénea, dependiendo del problema a modelar.
- La dependencia del tiempo de la regla puede ser introducida, para alterar reglas para etapas de tiempo par e impar.

### **Etapas de propagación (P)**

Todas las partículas son movidas simultáneamente a los nodos en la dirección de su desplazamiento.

i.e.

- Una partícula residente en el canal

$(r, c_i)$  en el tiempo  $k$

es movida a otro canal

$(r + mc_i, c_i)$

durante una etapa de tiempo.

- $m \in \mathbb{N}$  determina el desplazamiento de nodos y

## 2.2. LGCA

---

- $mc_i$  la ubicación de la partícula.

Todas las partículas residentes en los canales de desplazamiento se mueven en el mismo número  $m$  de unidades del lattice manteniendo el principio de exclusión (figura 2.3). Las partículas que ocupan los canales de reposo, no se mueven.

En términos de los números de ocupación, el estado del canal  $(r + mc_i, c_i)$  después de la propagación esta dado por

$$\eta_i(r + mc_i, k + 1) = \eta_i^P(r, k), c_i \in \mathcal{N}_b \quad (2.18)$$

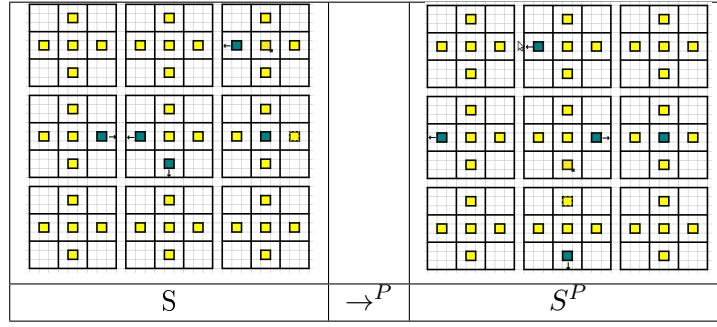


Figura 2.3: Propagación en un lattice cuadrado con  $m = 1$ . Los cuadrados amarillos denotan los canales vacíos, mientras que los cuadrados azules denotan partículas existentes en el canal. Los canales de desplazamiento están dados por:  $c_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$ ,  $c_2 = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ ,  $c_3 = \begin{pmatrix} -1 \\ 0 \end{pmatrix}$ ,  $c_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \end{pmatrix}$ ,  $c_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ . Las partículas en los canales de reposo no son afectadas por el operador de propagación.

Combinando la dinámica interactiva y la de propagación (ec. 2.14 y 2.18)

$$\eta_i(r + mc_i, k + 1) = \eta_i^{IP}(r, k) \quad (2.19)$$

La ecuación (2.19) puede ser reescrita como

$$\eta_i(r + mc_i, k + 1) - \eta_i(r, k) = \eta_i^I(r, k) - \eta_i(r, k) := \mathcal{C}_i(\eta_{\mathcal{N}(r)}(k)) \quad (2.20)$$

donde  $\mathcal{C}_i$  denota el cambio en el número de ocupación debido a la etapa de interacción.

$$C_i = \begin{cases} 1 & \text{Se crea una partícula en } (r, c_i) \\ -1 & \text{Se elimina una partícula en } (r, c_i) \\ 0 & (r, c_i) \text{ no cambia} \end{cases} \quad (2.21)$$

## 2.3. Cáncer

### 2.3.1. Definición

Las células incrustadas en un tejido vivo, continuamente registra el estado bioquímico y mecánico de su ambiente, transducen las señales extra celulares, integran dichas señales y reaccionan en consecuencia. La respuesta a nivel celular puede involucrar cambios en el estado metabólico, en la expresión genética<sup>1</sup>, en el crecimiento, en la diferenciación, en la división celular, en el movimiento celular o en la apoptosis[27]. El mantenimiento de la homeostasis a nivel tejido involucra la integración del tejido como un todo y la respuesta a señales provenientes del tejido mismo y de sus alrededores.

El termino *cáncer* en realidad comprende a más de 100 tipos de enfermedades crónico degenerativas las cuales tienen como origen la interrupción de cualquiera de los pasos de detección, transducción o respuesta dando origen a un crecimiento neoplásico (figura 2.4), es decir, las células anormales se dividen sin control, produciendo lo que se conoce como neoplasma o tumor[3].

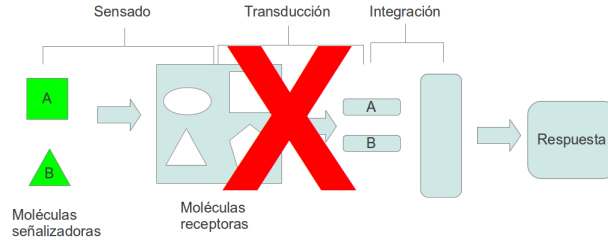


Figura 2.4: La interrupción en el mantenimiento de la homeostasis puede dar origen a fallas en el sistema, dando origen a crecimientos neoplásicos.

<sup>1</sup>Proceso por medio del cual todos los organismos procariotas y eucariotas transforman la información codificada en los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento.



Hanahan y Weinberg[23] sostienen que la vasta cantidad de genotipos de células cancerosas son una manifestación de seis alteraciones esenciales en la fisiología de las células (figura 2.5) que colectivamente dictaminan un crecimiento maligno:

- Autosuficiente a las señales de crecimiento. Normalmente las células requieren de una señal para entrar a un estado de proliferación, y múltiples oncógenes<sup>2</sup> simulan dicha señal de crecimiento.
- Insensibilidad a las señales de anti - crecimiento, donde las células ignoran las señales externas e internas que regulan la proliferación celular.
- Evasión de la apoptosis, donde las células evaden una muerte programada.
- Capacidad ilimitada de división, en células de tejido normal, típicamente se duplican de 50 a 80 veces (límite Hayflick); las células cancerosas pueden clonarse mucho más veces, a través de la supresión del p53<sup>3</sup>, por ejemplo.
- Angiogénesis sostenida: Las células tumorales pueden inducir la producción de brotes capilares en los vasos cercanos, los cuales los proveen de nutrientes y de una vía hacia el sistema circulatorio.
- Invasión de tejidos y metástasis; sin esta característica los tumores permanecerían benignos, pero con ella son capaces de expandirse a otros tejidos y órganos, a través del sistema circulatorio o el sistema límbico.

Las primeras cuatro características listadas las presentan los tumores benignos y malignos, mientras que la quinta es una condición necesaria para el crecimiento descontrolado en la ubicación donde el tumor se está iniciando.

---

<sup>2</sup>Células con el potencial para causar cáncer

<sup>3</sup>Proteína supresora de tumores

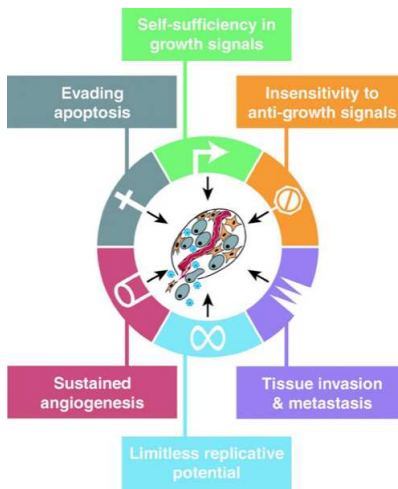


Figura 2.5: Hanahan y Weinberg identificaron seis posibles tipos de fenotipos en las células cancerígenas: autosuficiencia a las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de anti - crecimiento, evasión de la apoptosis, capacidad ilimitada de división, angiogénesis sostenida e invasión de tejidos y metástasis. Imagen tomada de [23].

### 2.3.2. Evolución

La evolución de un tumor es un proceso complejo: involucra fenómenos diferentes, los cuales tienen lugar a diferentes escalas[35]. Se cree que la causa fundamental de la enfermedad reside a un nivel genético, donde las mutaciones permiten a las células el desarrollar una ventaja selectiva, logrando reproducirse o prolongar su vida en contra de las restricciones normales[32]. A su tiempo, estas células forma masas avasculares de aproximadamente unos cuantos milímetros de diámetro debido a las limitaciones en el transporte de oxígeno y nutrientes en el tejido huésped (figura 2.6 a).

Al comenzar a volverse necróticas las capas interiores del tumor éste comienza a liberar reguladores angiogénicos, los cuales se difunden hacia el tejido circundante y disparan una cascada de eventos los cuales culminan en la generación de la vasculatura que proveerá de nutrientes al tumor creciente (i.e. angiogénesis)[38]. En este punto, el tumor vascularizado puede permanecer compacto y no invasivo (i.e. benigno); por el contrario, una vez recibida la infusión de nutrientes a través de la nueva vasculatura, el tumor puede volverse maligno e invadir rápidamente el tejido local, usualmente

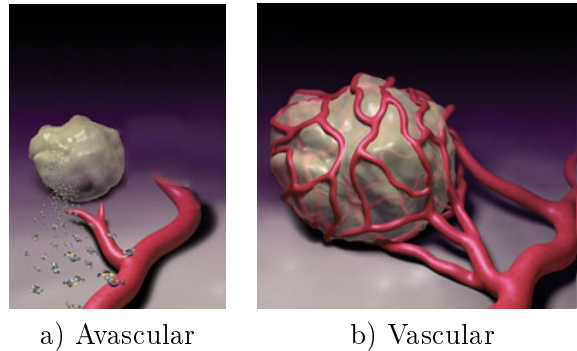


Figura 2.6: Etapas de crecimiento tumoral. En a) el tumor en etapa avascular, al alcanzar cierto desarrollo comienza a producir señales angiogénicas, las cuales al ser recibidas por el tejido circundante dan origen al desarrollo de vasos sanguíneos en dirección de la fuente de la señal. En b) se observa un tumor vascularizado.

adquiriendo mutaciones que permiten su paso a través del flujo sanguíneo y el tejido linfático para diseminarse a otras ubicaciones del cuerpo (figura 2.6 b).

### 2.3.3. La dicotomía de la migración - proliferación (Go or Grow)

La evidencia experimental sugiere que la motilidad celular y la proliferación se encuentran inversamente correlacionadas en los gliomas; que las células tumorales en los gliomas con alta capacidad migratoria exhiben una tasa de proliferación baja en comparación con aquellas que exhiben una baja capacidad migratoria. Esta observación es comúnmente referida como la dicotomía migración - proliferación (o la hipótesis del Go or Grow).

Dos células idénticas pueden espontáneamente volverse fenotípicamente diferentes debido a variaciones estocásticas a nivel genético, o debido a las respuestas diferentes presentadas a las variaciones micro ambientales. Dado que los detalles moleculares sobre el cómo comunican las células entre sí el cambio de densidad celular de su entorno y el cómo responden a estos cambios aún no están esclarecidos, la densidad celular por si sola puede ser estudiada como la fuente de una señalización de eventos que puede alterar la motilidad y el crecimiento celular (proceso conocido como inhibición por contacto) tal como lo propone Deisboek y otros[17] en su trabajo, donde

reportaron que la motilidad dependiente a la densidad se encuentra presente en la invasión del glioma.

### 2.3.4. El cáncer como sistema complejo

En un sistema complejo la interacción entre las partes que lo componen dan origen a una conducta global que no puede ser anticipada a partir del comportamiento de las unidades básicas. A este comportamiento se le cataloga como *comportamiento emergente*. El comportamiento global del sistema entonces depende de la naturaleza de las interacciones, de las características de las partes que lo conforman y se ve modificado cuando estas interacciones cambian. Estos sistemas son no lineales y exhiben jerarquías o transiciones irreversibles entre estados alternativos y son frecuentemente caracterizados por leyes de “escala”, pudiendo exhibir auto-organización[5].

El cáncer es un ejemplo de sistema complejo compuesto por un conjunto de elementos individuales: las células. Cada célula se reproduce y se organiza de acuerdo a un conjunto de reglas y en respuesta a las interacciones con otras células, ya sean cancerosas o normales y a su entorno.

Es posible estudiar la evolución del cáncer a partir de modelos matemáticos computacionales que incorporen propiedades realistas de los sistemas biológicos tales como la estocasticidad, escalabilidad o la no linealidad. A través de dichos modelos es posible identificar parámetros críticos o tópicos que requieran desarrollarse teórica y/o experimentalmente.

Asimismo el desarrollo de un tumor puede ser descrito en diversas escalas (figura 2.7):

- En la escala microscópica se puede describir el fenómeno a partir de los eventos que ocurren a un nivel subcelular y por tanto a las actividades que ocurren dentro de la membrana celular, tal como la síntesis de ADN y su degradación, la expresión genética, la absorción de nutrientes, etc.
- En la escala mesoscópica el problema puede ser abordado al enfocarse a las actividades dentro de una población celular tales como la interacción existente entre dos tipos diferentes de poblaciones.
- La escala macroscópica se enfoca en todos aquellos fenómenos típicos de sistemas continuos tales como la migración de células, la convección y difusión de nutrientes, respuestas mecánicas, etc.

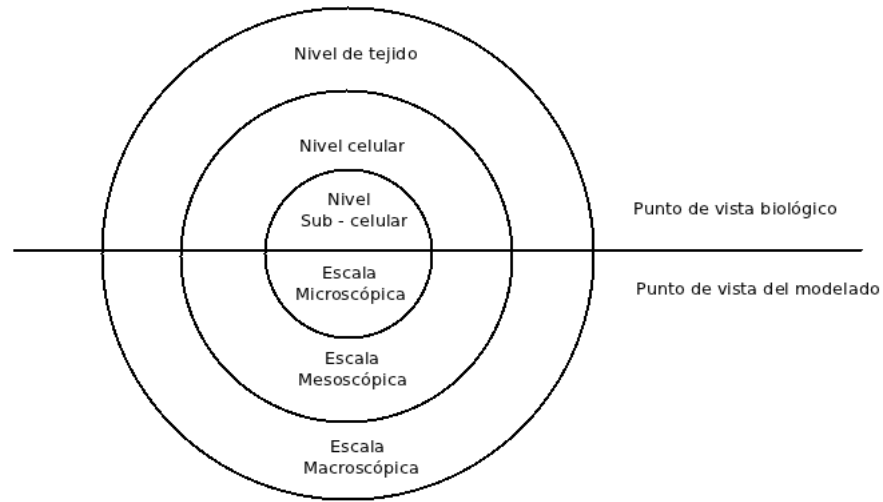


Figura 2.7: Relación entre las escalas del modelado y el nivel de enfoque empleado para explicar el desarrollo tumoral.

Todo lo que ocurra en una determinada escala repercutirá en el comportamiento de las demás escalas.

## Capítulo 3

# Estado del arte

Debido a que existen tres distintas fases en la evolución del cáncer (avascular, vascular y metastásica) [32], los investigadores comúnmente concentran sus esfuerzos en contestar preguntas específicas sobre cada una de ellas. En este capítulo se describe el estado actual del modelado matemático del crecimiento tumoral avascular, i.e., los tumores que crecen sin vasos sanguíneos, los cuales han sido abordados principalmente por dos enfoques:

- Modelos continuos, los cuales usan el espacio promedio y consisten en ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales.
- Modelos discretos, los cuales consideran los procesos que ocurren a escala celular e introducen la interacción célula a célula empleando principalmente el enfoque de los autómatas celulares.

### 3.1. Modelos continuos

Los modelos matemáticos que describen poblaciones continuas<sup>4</sup> de células y su evolución, generalmente consideran la interacción entre la densidad de células y una o más especies químicas<sup>5</sup>, las cuales proveen de nutrientes o influyen a los eventos en la población celular del tumor; es por ello que estos modelos consisten de ecuaciones del tipo reacción - difusión. Asimismo, existe otra vertiente donde se aborda el modelado a partir de la interacción mecánica entre las células tumorales y sus alrededores.

---

<sup>4</sup>Poblaciones en las cuales una variable aleatoria mide una característica continua.

<sup>5</sup>Término empleado para referirse a cualquier sustancia estudiada en química, la cual puede ser un elemento, compuesto, mezcla, átomo, molécula, etc.

### 3.1.1. Modelos basado en una población celular y consumo de nutrientes

A mediados de los 60's Burton [9] propuso que el crecimiento tumoral estaba limitado a la difusión y consumo de nutrientes. A partir de entonces se han desarrollado estudios que describen las interacciones espacio - tiempo entre la población de células del tumor y los nutrientes [37]. Los primeros modelos de crecimiento tumoral limitado por nutrientes calculaban el índice de concentración de estos en función del radio del tumor esférico, el cuál cambiaba de acuerdo a la tasa de proliferación de células [9, 22, 16, 30]. Los modelos más recientes han incorporado diferentes grados de complejidad para el movimiento celular; por ejemplo, puede considerarse que las células se moverán ya sea de forma convectiva [10, 33] o de forma difusiva [40, 12], o en una forma difusiva / quimiotáctica [39, 33].

La mayoría de los modelos existentes consideran que la proliferación de células tumorales así como su muerte dependen de un nutriente genérico (el oxígeno); otros modelos consideran el efecto de múltiples nutrientes y el pH en la población de células [11].

Aunque los detalles de cualquier modelo en un contexto experimental específico son diferentes, el principio fundamental subyacente de todos estos puede ser resumido en el siguiente párrafo:

“Las células tumorales consumen nutrientes. Los nutrientes se propagan en el tejido tumoral a partir del tejido circundante; por lo que, si un tumor es muy grande, los nutrientes no pueden alcanzar todas las regiones del tejido tumoral. Esto conduce a un decremento en la proliferación de células tumorales y eventualmente a la muerte celular en las regiones carentes de nutrientes. El tamaño estacionario de un tumor esférico es alcanzado cuando la proliferación celular en regiones ricas en nutrientes balancea la muerte celular ocurrida en las regiones carentes de los mismos” [37]

El modelo de Casciari, Sotirchos, y Sutherland [11], es un ejemplo de modelo que combina tanto la difusión y consumo de nutrientes así como el movimiento de células. Dicho modelo considera a un tumor esférico así como las interacciones de las células tumorales con oxígeno, glucosa, lactato, bióxido de carbono así como con iones de bicarbonato, cloruro y hidrógeno,

e intenta dar respuestas a preguntas cuantitativas en lo que respecta al nivel de pH esperado al interior del tumor.

#### 3.1.2. Modelos basados en la mecánica del tejido

Los modelos existentes en esta clasificación consideran la interacción mecánica entre las células tumorales buscando responder interrogantes acerca del cómo las propiedades mecánicas del tumor y del tejido donde crece el tumor influyen al desarrollo del mismo. En [22] Greenspan extendió el modelo de Burton al introducir una tensión superficial entre las células cancerosas vivas a fin de mantener una masa sólida compacta, y al asumir que el residuo necrótico continuamente se descompone en componentes químicos más simples que son permeables a través de las membranas celulares comportándose de acuerdo a la ley de Darcy. De este modo, la pérdida de volumen del tejido debida a la necrosis es reemplazado por la migración de células (del exterior hacia el interior del tumor) como resultado de las fuerzas de adhesión y de la tensión superficial, explicando así la existencia de un tumor de tamaño estacionario. Este modelo ha sido complementado al introducir el efecto de la apoptosis [10], de diferentes tipos de células[7] y diferentes tipos de respuestas. [13]

### 3.2. Modelos discretos de población de células

Por largo tiempo los modelos de reacción - difusión fueron el enfoque de modelación dominante; actualmente los modelos de crecimiento tumoral basado en individuos han obtenido más atención, debido principalmente a los avances en biotecnología, con los cuales se cuenta con un mayor número de datos referentes a los fenómenos que tienen lugar a escala celular, que al ser combinados con los experimentos in vitro sobre tumores esféricos permiten seguir de forma individual a determinada célula en espacio y en tiempo.

Los modelos pertenecientes a esta clasificación consideran el estado de cada célula o población de células dentro del tumor, caracterizando a cada célula por un vector de la forma:

$$w = \{x, v, u\} \tag{3.1}$$

donde:



- $x$  es la posición de la célula,
- $v$  denota la intensidad de desplazamiento
- $u$  es un vector que caracteriza el estado biológico interno de la célula

La interacción mecánica entre células depende de las componentes  $x$  y  $v$ . Entre los modelos de desarrollo tumoral que pertenecen a esta clasificación han empleado técnicas de escalamiento tales como los autómatas celulares, los métodos de lattice Boltzmann, los basados en agentes, los modelos celulares de Potts y el enfoque estocástico. En lo que resta de este capítulo se abordará el modelado basado en autómatas celulares.

#### 3.2.1. Autómatas celulares

La invasión tumoral es una de las principales causas de los pobres resultados clínicos en pacientes que sufren algún tipo de cáncer.[25] La evolución de los tumores malignos se encuentra caracterizada por una proliferación descontrolada y una migración no regulada. Un paradigma médico prominente en tumores de alta invasividad lo conforman los glioblastomas multiformes. Los gliomas consisten de una masa nuclear altamente proliferativa rodeada por una zona invasiva donde las células con una motilidad excesiva (células invasivas) se infiltran en el tejido celular circundante.

En 1996 Giese y otros[21] encontraron que los mecanismos de regulación de la motilidad celular contribuyen al desarrollo del fenotipo invasivo en los gliomas malignos. A partir de entonces la influencia de este mecanismo en el proceso de invasión de células malignas ha sido sujeto de múltiples investigaciones.

En [26] Kansal et al. publicaron un modelo de crecimiento para un tumor cerebral, a fin de reproducir la estructura macroscópica a partir de procesos microscópicos. Dicha estructura fue introducida *a priori* en el modelo a partir de la elección de parámetros de entrada que ajustaban cuantitativamente el entorno. Los resultados del modelo, tales como el radio total promedio del tumor, la proliferación de la capa externa, así como la fracción necrótica iban de acuerdo con datos clínicos y experimentales. En este modelo se ignoró la propiedad de homogeneidad del autómata celular, el lattice no es regular y la densidad de las localidades varía, por lo que cada localidad del

### 3.2. Modelos discretos de población de células

---

lattice representa a un número diferente de células biológicas. Las funciones de transición no son ni locales ni homogéneas. La razón detrás de las alteraciones al modelo clásico de autómatas celulares es la de simular un gradiente nutricional dirigido del interior del tumor hacia el medio exterior.

En [18] Dormann y Deutsch propusieron un modelo avascular de crecimiento de un tumor visto como un sistema auto organizado el cuál es capaz de simular la aparición de la estructura en capas del tumor basado únicamente en reglas locales, considerando las etapas de mitosis, apoptosis y necrosis y una señal quimiotáctica, así como el manejo de diferentes especies celulares.

Años mas tarde Wurzel et. al [47] desarrollaron un modelo basado en un autómatas celulares del tipo lattice - gas a fin de modelar la evolución del glioblastoma multiforme. Los autores buscaban determinar como los tractos fibrosos existentes en la materia blanca del cerebro influyen la evolución espacio - temporal y la morfología de invasión de los gliomas. En este modelo se asumió que las células se mueven, proliferan y tienden a la apoptosis de acuerdo a sus correspondientes procesos estocásticos. En dicho modelo, se consideraron inmóviles a las células del tejido sano y motiles a las células malignas siguiendo la dicotomía de GoG. Los resultados de su modelo son cualitativamente semejantes a los datos observados clínicamente.

El trabajo de Athale y otros[4] se propone un modelo donde se simula una red de interacción molecular de genes y proteínas para simular la dicotomía entre la migración celular y proliferación. El modelo mostró que las decisiones sobre el comportamiento celular realizadas a nivel celular impactaban en la dinámica espacial del tumor, coincidiendo así con el modelo de Cristini [15]. Mansoury sus colegas[29] en 2006, por medio de teoría de juegos y un modelo basado en agentes demostraron que la dinámica de la invasión del tumor depende de las interacciones célula a célula y que existe una retribución óptima en la cual el crecimiento del tumor es maximizado.

En [24] Hatzikirou et al. desarrollaron un modelo donde no se consideraron ni la muerte ni la proliferación de células. Los autores consideraron dos tipos de interacciones entre las células y el ECM (matriz extra - celular, por sus siglas en ingles): adhesión célula a célula y adhesión célula - ECM considerando una migración haptotáctica a lo largo de la concentración de gradientes y una guía por contacto proveniente del alineamiento a los poros del ECM.

En [6] Basanta et al. desarrollaron un autómatas celulares inspirado en la teoría de juegos que intenta descubrir cuando emerge el comportamiento

invasivo durante la progresión del tumor. En este modelo se estudian las circunstancias bajo las cuales la mutación que permite a las células incrementar su motilidad puede diseminarse a través de un tumor compuesto por células de rápida proliferación. Este modelo asume la existencia de solo dos fenotipos: el proliferativo y el migratorio. Las mutaciones permiten el cambio aleatorio de fenotipos. Se asume que los nutrientes se encuentran uniformemente distribuidos en el lattice. Las simulaciones de este modelo muestran que las condiciones en donde el nivel de nutrientes es bajo confiere una ventaja reproductiva a las células motiles con respecto de las células proliferativas.

En [34] basados en un entorno de reacción difusión se estudia la dinámica de una población de células tumorales en el proceso de intercambio fenotípico debido a la densidad local. En los resultados obtenidos se observa que el mecanismo de GoG basado en densidad es capaz de producir una dinámica compleja asociada con la heterogeneidad celular durante el proceso de invasión.

Finalmente en [44] se comparan los resultados de un modelo basado en un LGCA contra datos recopilados de experimentos in vitro. Con su trabajo, Tendokidis identifico al GoG basado en densidad como el componente principal en la etapa de invasión al explicar con él las características experimentales.

#### 3.2.2. Modelo celular de Potts

El modelo celular de Potts es un modelado computacional basado en lattices donde se busca simular el comportamiento colectivo de estructuras celulares. Puede ser visto como una extensión de un autómatas celular, permitiendo el analizar los fenómenos que tienen en cuenta formas celulares específicas.

En 2002 Turner y Sherratt [45] desarrollaron un modelo para investigar el cómo la adhesión inter-celular y entre las células y el ECM influían en la invasión tumoral y en la morfología del mismo. Se asume que las células se mueven de acuerdo a las interacciones adhesivas intercelulares y a los gradientes haptotácticos. Finalmente, se asume que las células secretan enzimas proteolíticas que degradan al ECM. Los autores demostraron que la dinámica de adhesión puede explicar los patrones observados en la simulación. Mediante este modelo se demostró que la amplitud de la zona

### 3.2. Modelos discretos de población de células

---

de invasión depende menos de la adhesión celular y en mayor medida de la adhesión con la ECM, facilitada por la haptotaxis y la proteólisis.

Finalmente, en [19] Ghaemi y Shahrokhi proponen un modelo basado en un autómata celular del tipo lattice gas en el cual, las funciones de evolución del sistema consideran al modelo de Potts a fin de modelar el crecimiento avascular de un tumor. Para ello el autómata evoluciona en un lattice cuadrado: durante el paso de difusión, las células cancerosas se propagan en dos dimensiones; en el paso de reacción cada célula puede proliferar, permanecer en reposo o morir por necrosis o apoptosis, dependiendo de su entorno. Para el cálculo de las probabilidades de transición se hace uso del algoritmo de Glauber, y depende del acoplamiento entre célula cancerosa y célula cancerosa, célula necrótica y célula cancerosa y entre dos células necróticas.

## Capítulo 4

# Modelo propuesto

Tal como se ha referido en el capítulo 1 del presente trabajo, se tiene como objetivo el reproducir la evolución espacio temporal de un cáncer cultivado in vitro, en este caso se ha optado por el glioma originado a partir de la línea celular U87WT la cual se caracteriza por contar con una mutación que la vuelve altamente invasiva. Para ello, lo que se busca es que dado un periodo de tiempo de ejecución del autómata, se comparen tanto los radios de invasión alcanzados por el autómata así como la densidad celular contra los datos publicados en la literatura.

Para ello se retomaron las suposiciones empleadas en los modelos siguientes:

- Del trabajo de Dormann y Deutsch [18] se considera el operar diferentes especies celulares gobernadas por funciones locales a fin de poder reproducir la estructura del tumor.
- De Kansal et al. [26] y de Aubert et al. se considera la propuesta de que las células, mediante algún tipo de sistema de señalización se informan sobre el estado de su entorno y que reaccionan en consecuencia, afectando principalmente la motilidad de las células.
- De Basanta et al. [6] se retoma la suposición de solo dos fenotipos: el proliferativo y el migratorio combinado junto con los resultados de Pham [34] y Tektonidis [44] sobre el hecho de la densidad puede ser vista como una señal suficiente para disparar el cambio entre estos dos fenotipos.
- De Hatzikirou et al. [24] y Tektonidis [44] se emplea la técnica de operación de más de un lattice, con la idea de que cada especie celular sea operada dentro de su propio “espacio”.

El modelo propuesto para modelar el fenómeno referido puede visualizarse en la figura 4.1, donde los componentes esenciales son los siguientes:

1. Autómata celular: Es el componente que contiene la dinámica requerida para simular el crecimiento e invasión del tumor.
2. Modulo de análisis: A través de este componente es posible llevar a cabo la interpretación de los resultados generados por el autómata celular.
3. Ajustador: Por medio de este componente se somete al autómata celular a un conjunto de iteraciones sucesivas en la búsqueda del ajuste de los diferentes parámetros que rigen el comportamiento estocástico del problema a modelar.

### 4.1. Autómata celular

El autómata celular desarrollado a fin de simular la dinámica de crecimiento y propagación de las células cancerosas fue diseñado a partir de la idea de un AC del tipo Lattice Gas, dada las características que este tipo de autómata presenta para modelar sistemas donde se hace necesario un control sobre la conservación de masa y el movimiento de componentes a través de las localidades que conforman al universo de estudio, características que se revisaron en el capítulo 3.

#### 4.1.1. Estados del modelo

En el LGCA de este trabajo se representa al tejido sano por medio de los canales vacíos. Asimismo, se modelan explícitamente dos tipos de células denotadas por

$$\sigma \in \Sigma = \{m, r\} \quad (4.1)$$

donde:

- m denota a las células con capacidad de movimiento y
- r denota a las células en estado de reposo.

A fin de poder operar con cada población de células, el lattice del autómata a desarrollar se definirá como

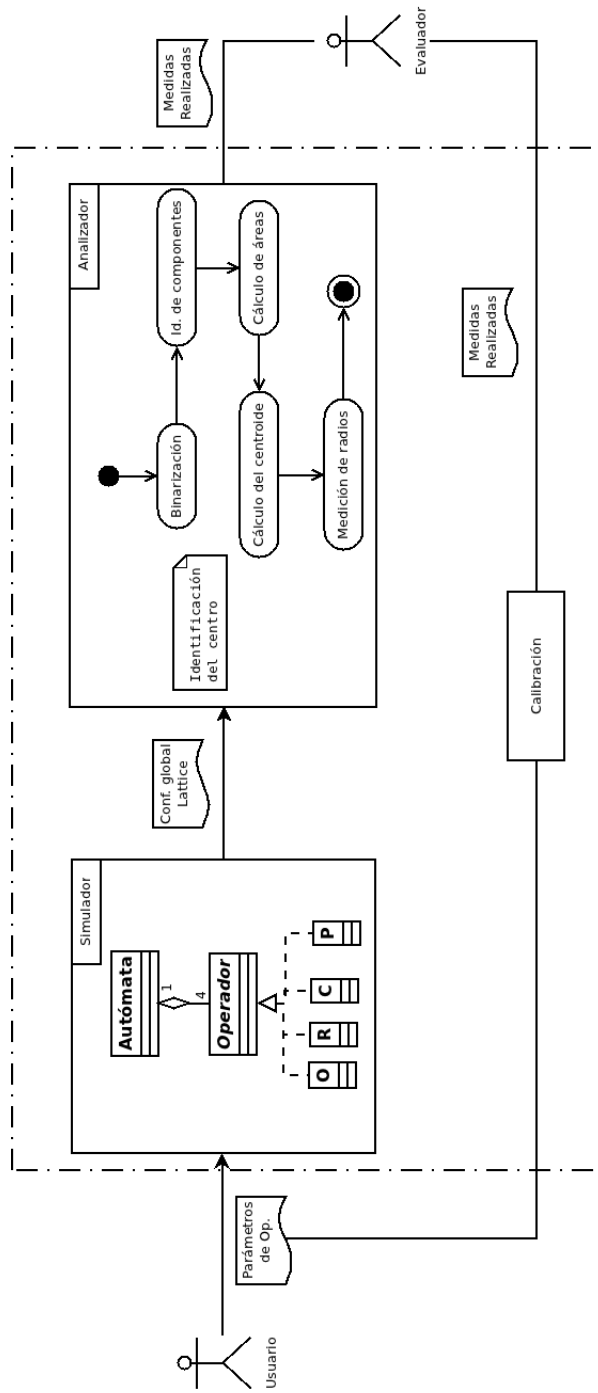
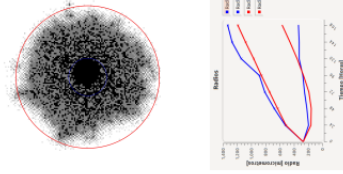


Figura 4.1: Modelo propuesto



$$\mathcal{L} \sim \{\mathcal{L}_\sigma | \sigma \in \Sigma\} \quad (4.2)$$

Es decir,  $\mathcal{L}$  estará conformado en realidad por  $|\Sigma|$  lattices acoplados, donde, para cada  $\sigma \in \Sigma$  será asignado un lattice definido por

$$\mathcal{L}_\sigma = L_1 \times L_2 \in \mathbb{Z}^2 \quad (4.3)$$

donde  $L_1$  y  $L_2$  serán las dimensiones del lattice<sup>6</sup> y serán iguales para toda población  $\sigma \in \Sigma$ .

- Para  $\mathcal{L}_m$ , el lattice de movilidad, se define a

$$b_m \in \mathbb{N} \quad (4.4)$$

donde  $b_m$  define el número total de canales de desplazamiento para una localidad  $r \in \mathcal{L}_m$ .

Las células se mueven sobre el lattice discreto con una intensidad de salto discreta, esto es, las células saltan en un tiempo discreto de una determinada localidad a una localidad vecina, tal como lo determine el factor de desplazamiento de la célula, definido por  $m_m$ . El conjunto de canales de desplazamiento para el lattice cuadrado (como el que se considera en este trabajo) está representado por los vectores de desplazamiento bidimensionales siguientes:

$$c_{m,1} = (0, 1); c_{m,2} = (1, 0); c_{m,3} = (0, -1); c_{m,4} = (-1, 0) \quad (4.5)$$

Por tanto

$$b_m = 4 \quad (4.6)$$

- Para  $\mathcal{L}_r$ , el lattice de reposo, se define a

$$b_R \in \mathbb{N} \quad (4.7)$$

---

<sup>6</sup>A fin de no inducir ruido al modelo, se buscará que  $L_1$  y  $L_2$  sean lo suficientemente grandes para que, durante la evolución del autómata, este no alcance a las fronteras del lattice.



donde  $b_r$  define el número total de canales de reposos existentes para una localidad  $r \in \mathcal{L}_r$ . Estos canales pueden ser interpretados por el vector bidireccional

$$c_{r,i} = (0, 0), i = 1, \dots, b_r \quad (4.8)$$

Para toda localidad  $r \in \mathcal{L}$  se considera un principio de exclusión, esto es, a lo mucho se permite una célula por canal, ya sea de movilidad o de reposo.

Lo que define a  $\tilde{b}$  como el **número total** de canales de canales disponibles en una localidad acoplada, donde:

$$\tilde{b} = b_m + b_r \quad (4.9)$$

Se define una **ocupación máxima** para los nodos  $b_{max}$  como el máximo número de células que pueden ocupar de manera simultanea a un nodo acoplado, donde:

$$b_{max} \leq \tilde{b} \quad (4.10)$$

En la figura 4.2 puede apreciarse una posible configuración para la localidad de un lattice compuesto bajo los conceptos anteriormente establecidos.

Se representa la ocupabilidad del canal por medio de una variable booleana aleatoria llamada **número de ocupación** definida por:

$$\eta_{\sigma,i}(r, k) \in \{0, 1\} \quad (4.11)$$

donde  $i = 1, \dots, \tilde{b}$ ,  $r \in \mathbb{Z}^2$  es la variable espacial y  $k \in \mathbb{N} \cup \{0\}$  es la variable de tiempo.

El vector  $\tilde{b}$  - dimensional

$$\eta_{\sigma}(r, k) = \{\eta_{\sigma,1}(r, k), \dots, \eta_{\sigma,\tilde{b}}(r, k)\} \in \mathcal{E} \quad (4.12)$$

es identificado como la configuración de la localidad.

$$\mathcal{E} \in \{0, 1\}^{\tilde{b}} \quad (4.13)$$

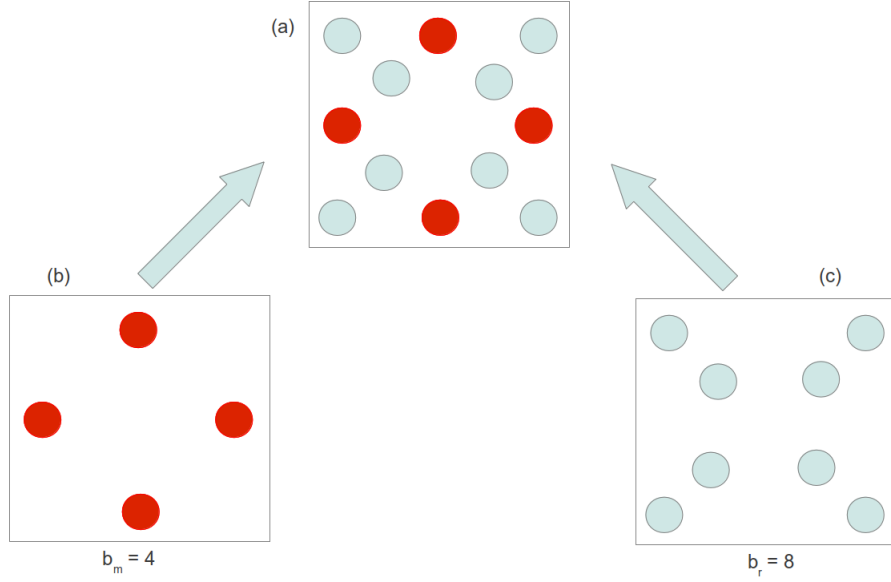


Figura 4.2: Posible composición de una localidad en un lattice acoplado (b) el cual esta compuesto por  $\mathcal{L}_m$  (b) y por  $\mathcal{L}_r$  (c)

denota al espacio de estados del autómata.

La **densidad de la localidad** es el número total de células presentes en la localidad  $r$  para una especie  $\sigma$  dada y es denotada por:

$$n_{\sigma}(r, k) = \sum_{i=1}^{b_{\sigma}} \eta_{\sigma,i}(r, k) \quad (4.14)$$

Es posible definir la **densidad total** de una localidad como la suma de todas las densidades de la misma sobre todas las especies  $\sigma$ :

$$n(r, k) = \sum_{\sigma=r,m} \sum_{i=1}^{b_{\sigma}} \eta_{\sigma,i}(r, k), \text{ con } n(r, k) \in [0, b_{max}] \quad (4.15)$$

La **configuración** para el lattice de especies  $\sigma$  esta dada por

$$\eta_{\sigma}(k) = \{\eta_{\sigma}(r, k)\}_{r \in \mathcal{L}} \quad (4.16)$$

Finalmente, la *configuración global* será dada por

$$\eta(k) = \{\eta_\sigma(r, k)\}_{r \in \mathcal{L}, \sigma \in \Sigma} \quad (4.17)$$

y el espacio de estados total será

$$\{0, 1\}^{\tilde{b} \cdot |\Sigma|} \quad (4.18)$$

#### 4.1.2. Dinámica del modelo

La dinámica del autómata surgirá a partir de la aplicación iterada de cuatro reglas (operadores): reacción (R), cambio fenotípico (C), reorientación (O) y propagación (P). La composición de los cuatro operadores  $O \circ C \circ R \circ P$  es aplicada de forma independiente a cada localidad en el lattice a cada paso de tiempo dando lugar a la siguiente configuración:

$$\eta_{\sigma, i}^{O \circ C \circ R \circ P}(r + m_\sigma c_i, k + 1) = \mathcal{R}(\eta_{\sigma, i}(r, k)) \quad (4.19)$$

En particular, los operadores de reorientación y la propagación están relacionados al movimiento de la célula, mientras que el operador de reacción celular y cambio fenotípico controlan el cambio del número de células en una localidad.

##### 4.1.2.1. Propagación (P)

El proceso del flujo libre de células de especies  $\sigma$  en el medio es modelado por el paso de propagación. El paso de propagación es determinista y es gobernado por un operador P.

Debido a la aplicación de P, todas las células son transportadas simultáneamente a las localidades a donde se encuentren dirigidos los canales de desplazamiento, esto es, una célula residente en el canal  $(r, c_i)$  en el tiempo  $k$  es movida a un canal vecino  $(r + m_\sigma C_i, C_i)$  en el tiempo  $k + 1$ . Aquí  $m_\sigma \in \mathbb{N}$  determina la cantidad de localidades que cubrirá el desplazamiento y  $m_\sigma C_i$  determina la translocación de la célula. En el modelo aquí descrito,  $m_m = 1$  y  $m_r = 0$ , pues se consideran inmóviles a las células residentes en los canales de reposo.

El estado de un canal  $(r + m_\sigma C_i, C_i)$  después de la propagación se convierte en:

$$\eta_{\sigma,i}(r + m_\sigma c_i, k + 1) = \eta_{\sigma,i}^P(r, k) \text{Kansaetal.} \quad (4.20)$$

Obsérvese que este operador conserva tanto la masa como momento.

#### 4.1.2.2. Reacción celular (R)

El operador de reacción es el responsable de regular el nacimiento y muerte de las células dentro de los canales de distribución de una localidad. El modelado básico para este proceso induce a toda célula existente en una localidad a presentar alguno o ambos de los siguientes eventos.

- Mitosis: Es el proceso de división celular. Se asume que las células tumorales podrán dividirse bajo cierta probabilidad  $\gamma_M$  si existen pocos competidores en la localidad suponiendo una menor competencia por nutrientes.

i.e.

para toda localidad  $r \in \mathcal{L}$

$$n(r, k) \leq \theta_M \in (0, \tilde{b}) \quad (4.21)$$

- Apoptosis: La decadencia de las células tumorales debida a la reducción de nutrientes. Al igual que en la mitosis, si la densidad total del nodo sobrepasa a  $\theta_A \in [1, \tilde{b})$  y bajo cierta probabilidad  $\gamma_A$ , entonces se asume que el consumo de nutrientes es crítico y conduce a las células tumorales a la muerte.

Por tanto el operador básico de reacción es definido como:

■

$$n^R(r, k) = \begin{cases} n(r, k) + 1 & \text{Con probabilidad} = \gamma_M \text{ si } \theta_M \geq n(r, k) \\ n(r, k) - 1 & \text{Con probabilidad} = \gamma_A \text{ si } \theta_A \leq n(r, k) \\ n(r, k) & \text{default} \end{cases} \quad (4.22)$$

donde:

- $\gamma_M, \gamma_A \in (0,1) \subset \mathbb{R}$ .

En este trabajo, se considera el dilema conocido como Go or Grow (GoG), el cual fue sugerido por Giese [21], al observar una relación entre el comportamiento de las células proliferativas y las células migrantes: las células que exhiben una gran motilidad tienden a ser menos proliferativas en comparación con las células de glioma menos motiles. En su trabajo, Corcoran y Maestro [14] demostraron que el GoG no se encuentra presente en todos los tipos de tumores cerebrales; aún así, se adopta en este modelo para verificar si con la aplicación de este mecanismo es posible lograr la dinámica buscada.

Al adaptar el operador básico mostrado anteriormente y ajustándolo únicamente a interactuar con el lattice de células en reposo queda definido como

$$n_r^R(r, k+1) = \begin{cases} n_r(r, k) + 1 & \text{Con probabilidad} = \gamma_M \text{ si } b_r > n_r(r, k) \\ n_r(r, k) - 1 & \text{Con probabilidad} = \gamma_A \text{ si } \theta_A \leq n(r, k) \\ n_r(r, k) & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (4.23)$$

**Observación:**

- El operador (4.23) será invocado para toda célula existente en la localidad  $r \in \mathcal{L}_r$ .

#### 4.1.2.3. Cambio fenotípico (C)

Como se mencionó en (4.1.2.2), en este modelo se está considerando el dilema de GoG, por lo que, como se puede apreciar en (4.23), únicamente a las células en reposo les es permitido duplicarse. Aún así, las células que se encuentran en reposo deben tener la oportunidad de migrar en caso de que el ambiente se torne hostil. Apegándose al dilema de GoG, deben poder elegir el irse antes de morir. De esta elección se hará cargo el operador de cambio fenotípico. La densidad de células por se puede ser vista como una causante del movimiento celular en el proceso invasivo del glioma [17], por lo que, en este modelo se

---

**Algoritmo 4.1** Cambio fenotípico

---

$$\begin{aligned}
 &\forall \sigma \in \{r, m\} \\
 &\quad \forall r_\sigma \in \mathcal{L}_\sigma \\
 &\quad \quad \forall c(r, i) \in r_\sigma \\
 &\quad \quad \quad si(\eta_i(r, k) = 1 \wedge \gamma_{\sigma, \bar{\sigma}} \wedge (n_{\bar{\sigma}}(r, k) < b_{\bar{\sigma}})) \\
 &\quad \quad \quad \quad n(r_\sigma, k + 1) = n(r_\sigma, k) - 1 \\
 &\quad \quad \quad \quad n(r_{\bar{\sigma}}, k + 1) = n(r_{\bar{\sigma}}, k) + 1
 \end{aligned}$$


---

considera que la densidad funcionará como un controlador que regulará el balance de proliferación y migración.

A través del cambio en el comportamiento de las células se contribuye al cambio en el micro ambiente, por lo que, el operador de cambio queda definido como lo refiere el algoritmo (4.1)

La probabilidad  $\gamma_{i,j}$  en este modelo se encontrará definida por la función sigmoideal (4.24)

$$\gamma_{i,j} = \alpha_{i,j} + \frac{1}{2}(\beta_{i,j} - \alpha_{i,j})(1 - \tanh(k_{i,j}(n(r) - \theta_{i,j}))) \quad (4.24)$$

donde:

- $\alpha_{i,j}, \beta_{i,j} \in \mathbb{R}[0, 1]$ ,  $\alpha_{i,j} \leq \beta$  controlan la intensidad de cambio en las probabilidades.
- $k_{i,j} \in \mathbb{R}$  indica la magnitud del paso.
- $\theta_{i,j} \in \mathbb{R}[0, \tilde{b}]$  funge como umbral a partir del cual el mecanismo de intercambio (de  $\mathcal{L}_i$  a  $\mathcal{L}_j$ ) cambia de acuerdo la densidad de la localidad correspondientes.

El efecto producido por las consideraciones anteriores sobre la probabilidad de cambio puede verse reflejado en la figura 4.3.

#### 4.1.2.4. Reorientación celular (O)

El operador de reorientación es el responsable de la redistribución de las células dentro de los canales de desplazamiento de una localidad. En la literatura se considera que el desplazamiento celular puede ser explicado

#### 4.1. Autómata celular

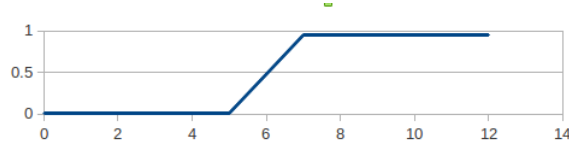


Figura 4.3: Modo de operación del cambio fenotípico, con respecto a la densidad. El eje  $x$  denota la densidad de células en la localidad evaluada mientras que el eje  $y$  denota la probabilidad de que una célula cambie su fenotipo.

a través del principio de movimiento browniano en el cual, en esencia, es aleatorio. Por ello el operador de reorientación comúnmente es definido como:

$$\mathbb{P}(\eta_\sigma \rightarrow \eta_\sigma^O)(r, k) = \frac{1}{Z} \delta(n_v(r, k), n_v^O(r, k)) \quad (4.25)$$

donde el factor de normalización:

$$Z = \sum_{\eta^O(r, k)} \delta(n(r, k), n^O(r, k)) \quad (4.26)$$

$Z$  representa la clase de equivalencia (4.1) definida por la densidad  $n(r, k)$  antes de aplicar el operador. Como puede apreciarse, este operador permite una redistribución aleatoria de las células en los canales de la localidad.

$n_m(r, k)$	$\eta_m(r, k)$	$\mathbb{P}(\eta_\sigma \rightarrow \eta_\sigma^O)$
0	(0,0,0,0)	1
1	(1,0,0,0), (0,1,0,0), (0,0,1,0), (0,0,0,1)	$\frac{1}{4}$
2	(1,1,0,0), (0,1,1,0), (0,0,1,1), (1,0,0,1), (0,1,0,1), (1,0,1,0)	$\frac{1}{6}$
3	(1,1,1,0), (0,1,1,1), (1,1,0,1), (1,0,1,1)	$\frac{1}{4}$
4	(1,1,1,1)	1

Cuadro 4.1: Clase de equivalencia para una localidad con cuatro canales de desplazamiento con el valor de probabilidad manejado por random walk. Será la densidad reportada en el lattice de células móviles el que determine que clase de equivalencia emplear.

En el estudio de células cancerosas, sin embargo, se ha encontrado que el movimiento se encuentra regido por mecanismos hasta ahora desconocidos [42], en donde las células migran en dirección contraria al esferoide. La persistencia en la dirección de las células puede deberse a factores externos tales como la quimiotaxis hacia zonas ricas en nutrientes, o como consecuencia de la remodelación de colágeno mientras las células se mueven. De la misma forma, la persistencia puede ser atribuida como el resultado de un mecanismo autorregulado de las células a moverse lo más rápido posible del centro del esferoide, donde, presumiblemente los desperdicios de las células conducen a una quimio repulsión (quimiotaxis negativa).

En este trabajo, se considera a la repulsión celular como un medio para modelar el cómo las células siguen los gradientes de nutrientes bajo la suposición de que la cantidad de espacio disponible es la que predispone la cantidad de nutrientes existentes en el área, esto es, las células tenderán a moverse a áreas menos pobladas, donde el alimento es abundante.

Para poder modelar el efecto de este operador se hace necesario poder determinar la dirección predominante de las células dentro de la localidad a operar, para ello, se calculará el flujo de la localidad, denotado por:

$$J(\eta_v(r, k)) = \sum_{i=1}^{b_m} C_i \cdot \eta_{v,i}(r, k) \quad (4.27)$$

**Observación:**

En (4.27),  $J$  únicamente considera a los canales de desplazamiento.

Otra medida necesaria es el gradiente de densidad, el cual indicará la magnitud y dirección de las células existentes en las localidades que conforman el radio de influencia sobre  $r$ .

$$G(r, k) = \sum_{r' \in \mathcal{N}_r} \sum_{i=1}^{b_m} w(\|r - r'\|) \cdot c_{v,i} \cdot n(r + r', k) \cdot v(c_i, r') \quad (4.28)$$

donde:

- $w(\cdot): \mathbb{R} \rightarrow [0,1]$  es una función de peso que depende de la distancia entre las localidades  $r$  y  $r'$



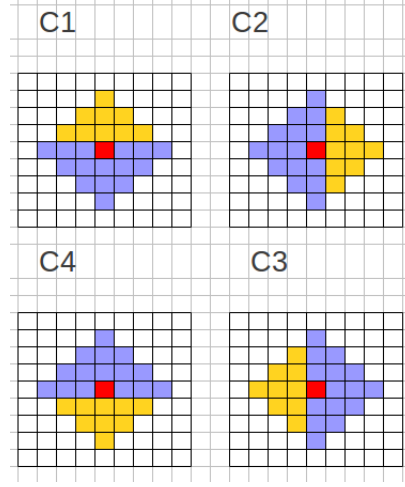


Figura 4.4: Operación de la expresión V. A partir del canal de desplazamiento evaluado, V determina qué localidades deberán ser consideradas para calcular el flujo por nodo promedio. En el ejemplo, un nodo con vecindad von neumann radio 3, dependiendo del canal de desplazamiento evaluado ( $C_1, C_2, C_3, C_4$ ), V selecciona a las localidades en amarillo.

- $v(\cdot): \mathbb{Z} \times \mathbb{Z} \rightarrow [0,1]$  es una función regida por:

$$v(c_i, r') = \begin{cases} 1 & \text{si } \langle c_i, r' \rangle > 0 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (4.29)$$

V define qué localidades  $n \in \mathcal{N}_r$  influirán en la probabilidad de que  $\eta_v$  pueda albergar a una célula. Su funcionamiento puede ser observado en la figura 4.4.

Finalmente, la función que define las probabilidades de transición de la configuración  $\eta_v$  a  $\eta_v^O$  esta dada por:

$$\mathbb{P}(\eta_\sigma \rightarrow \eta_\sigma^O)(r, k) = \frac{\exp(-\alpha \langle G, J(\eta_v^O) \rangle)}{Z} \delta(n_v(r, k), n_v^O(r, k)) \quad (4.30)$$

donde el factor de normalización:

$$Z = \sum_{\eta^O(r, k)} \exp(-\alpha \langle G, J(\eta_v^O) \rangle) \cdot \delta(n(r, k), n^O(r, k)) \quad (4.31)$$

corresponde a la clase de equivalencia definida por el valor de la densidad del nodo de pre - interacción  $n(r,k)$ . El Kronecker<sup>7</sup>  $\delta$  asegura la conservación de masa para este operador.

## 4.2. Analizador de resultados

En el presente trabajo, lo que se busca analizar después de determinado periodo de ejecución del autómata celular es la magnitud de invasión del tumor, para ello, se realizará la medición de los radios exteriores e interiores del tumor simulado. Para ello, se hacen necesarias las siguientes operaciones.

- Identificación del centro del tumor.
- Cálculo de los radios del núcleo e invasivos.

### 4.2.1. Identificación del centro del tumor

En [43], el cálculo del centro del tumor se basa en la consideración de un tamaño de tumor base, el cual es usado como una máscara que se va sobreponiendo en la imagen a analizar; donde la operación de superposición reporte un mínimo en la función de Mumford–Shah es donde se considera que se encuentra el centro.

En este trabajo no se puede hacer la consideración de una máscara, dado que aunque es cierto que se conoce la configuración inicial y por ende el tamaño inicial del tumor, no se conoce la dinámica que seguirá éste, es decir, no se sabe si el núcleo tenderá a desaparecer o a expandirse; dicha dinámica variará acorde a los parámetros definidos en (4.1). Por tanto, para encontrar el centro del autómata se llevarán a cabo los siguientes pasos:

- Binarizar la imagen.
- Identificar componentes.
- Calcular áreas de componentes conexos.
- Calcular centroide del componente con mayor área.

---

<sup>7</sup>En matemática, la delta de Kronecker es una función de dos variables, que vale 1 si son iguales, y 0 si son diferentes. Se escribe con el símbolo  $\delta_{\{i,j\}}$ . i.e.

$$\delta_{\{i,j\}} \begin{cases} 1 : & i = j \\ 0 : & i \neq j \end{cases}$$

#### 4.2.1.1. Binarización

A partir del lattice  $\mathcal{L}$  se obtiene un lattice  $\mathcal{L}^b$  a través de

$$g(r, k) = \frac{\sum_{r' \in (\mathcal{N}_r \cup r)} n(r + r', k)}{|r' \in (\mathcal{N}_r \cup r)|}, \text{ donde } r \in \mathcal{L} \quad (4.32)$$

$$n(r^b, k) = \begin{cases} 1 & g(r, k) > \theta_b \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}, \text{ donde } r^b \in \mathcal{L}^b \quad (4.33)$$

Por medio de (4.32), se calcula un gradiente de ocupación de  $r \in \mathcal{L}$ , considerando a todos los vecinos de  $r$ , incluyendo a la misma  $r$ . Posteriormente, el valor obtenido es comparado con un umbral de binarización en (4.33), el cual determinará el valor a representar en  $\mathcal{L}^b$ .

#### 4.2.1.2. Identificación de componentes

El paso de binarización puede generar una configuración en  $\mathcal{L}^b$  donde se encuentren múltiples componentes no conexos, los cuales, si son considerados durante el proceso de cálculo del centro, producirían resultados no deseados, por tanto, antes de calcular el centro del tumor, se identificarán cuantos componentes existen en  $\mathcal{L}^b$ , para ello se hará uso del algoritmo (4.2)

---

**Algoritmo 4.2** Algoritmo de etiquetado

---

```

candidate = 0; labelCounter = 0;
parent(hijo) = parent, estructura que permite establece la relación entre la
etiqueta "padre" hacia "hijo"
 $\forall r \in \mathcal{L}^b$ 
si  $r! = 0$ 
    candidate =  $\min(\text{Label}(r')), r' \in \mathcal{N}_r$ 
    si candidate  $\neq 0$ 
        parent(Label( $r'$ )) = candidate,  $\text{Label}(r') > \text{candidate}$ ,  $r' \in \mathcal{N}_r$ 
    si no
        labelCounter++;
        candidate = labelCounter;
    Label( $r$ ) = candidate;
 $\forall r \in \mathcal{L}^b$ 
    Label( $r$ ) = parent(Label( $r$ ));

```

---

#### 4.2.1.3. Cálculo de áreas de los componentes identificados

En este paso se buscará identificar el componente que cubra mayor área, para ello se hará uso de los resultados del paso anterior, es decir, se hará uso de la estructura *parent* y de la etiqueta asignada a  $r \in \mathcal{L}$ :

$$Area(label) = \sum_{r \in \mathcal{L}^b} \delta(Label(r), label) \quad (4.34)$$

$$C_{main} = p \text{ si } Area(p) \text{ es máxima, } p \in parent \quad (4.35)$$

#### 4.2.1.4. Cálculo del centroide del tumor.

Durante esta fase se considerará como centro del tumor al componente que haya reportado el área máxima ( $C_{main}$ ). Para llevar a cabo esta tarea, se considera a  $\mathcal{L}$  como una matriz bidimensional, por lo que el algoritmo resultante puede apreciarse en el algoritmo 4.3.

---

#### Algoritmo 4.3 Identificación del centroide del tumor

---

```

GetCentro( $C_{main}$ ):( $x_{center}, y_{center}$ )
   $area = Area(C_{main})$ 
  countX = 0; countY = 0;
  para x = 0 hasta X( $\mathcal{L}$ )
    para y = 0 hasta Y( $\mathcal{L}$ )
      si Label(r(x,y)) =  $C_{main}$ 
        countX = countX + x;
        countY = countY + y;
   $x_{center} = \frac{countX}{area}$ ;
   $y_{center} = \frac{countY}{area}$ ;

```

---

#### 4.2.2. Cálculo de los radios del núcleo e invasivo

Para estimar los radios del núcleo e invasivos en el modelo, se transforma el lattice  $\mathcal{L}$  en la imagen  $I$  definida por:

$$I = M_{L_1 \times L_1} \quad (4.36)$$

El valor  $I_{i,j}$  asociado a cada píxel, entonces quedará definido por

$$I_{i,j} = n_m(r) + n_r(r), \forall (i,j) = (r_x, r_j) \in \mathcal{L} = L_1 \times L_2 \quad (4.37)$$

Para poder determinar el radio del núcleo del tumor, se hace la consideración de que la densidad promedio del núcleo será mayor o igual a  $\theta_{nucleo}$ . Con esta idea en mente, es posible realizar el cálculo de un gradiente radial de densidad  $D$  como el promedio de densidad radial a partir el centro del esferoide tal que:

$$D(r) = \frac{1}{2\pi} \int_{\theta=0}^{2\pi} I_{i,j} d\theta = \frac{1}{2\pi} \int_{\theta=0}^{2\pi} n(r, \theta) d\theta \quad (4.38)$$

donde:

- $n(r, \theta)$  son las coordenadas polares de la imagen con centro en  $(r_{x_0}, r_{y_0})$

Una vez calculado el gradiente radial, es posible definir el radio del núcleo como la distancia más pequeña a partir del centro del esferoide tal que:

$$R_{nucleo} = \min_r (r : D(r) < \theta_{nucleo}), \theta_{nucleo} \in \mathbb{R}[0, \tilde{b}] \quad (4.39)$$

Para calcular el radio invasivo, se hará uso de la técnica AIRE [43], en la cual se define una transformación sobre la imagen  $I$ ,  $G(I_{i,j})$ :

$$G(I_{i,j}) = (I_{i+1,j} - I_{i,j})^2 + (I_{i-1,j} - I_{i,j})^2 + (I_{i,j+1} - I_{i,j})^2 + (I_{i,j-1} - I_{i,j})^2 \quad (4.40)$$

donde  $G(I_{i,j})$  representa a la suma de la diferencia de cuadrados entre la densidad de los vecinos más cercanos (Von Neuman radio 1) y la densidad de la localidad en  $(i, j)$ . Un valor alto en  $G(I_{i,j})$  indicará una rápida fluctuación en la densidad de la imagen, lo cual ocurre cuando se pasa de la zona del núcleo a la zona invasiva; un bajo valor en  $G(I_{i,j})$  se presenta dentro del núcleo y en la zona fuera del núcleo invasivo.

Al igual que con el radio del núcleo, en el cálculo del radio invasivo se trabajará con una función radial,  $\overline{G}(r)$ , la cual está definida como:

$$\overline{G}(r) = \frac{1}{2\pi} \int_{\theta=0}^{2\pi} G(I_{i,j}) d\theta = \frac{1}{2\pi} \int_{\theta=0}^{2\pi} G(n(r, \theta)) d\theta \quad (4.41)$$

En AIRE se toma la consideración que el radio invasivo estará en función de la distancia más alejada del centro del esferoide donde  $\overline{G}(r)$  es mayor a un porcentaje  $\theta_{invasivo}$  de su máximo valor. Por tanto podemos definir a  $R_{invasivo}$  como:

$$R_{invasivo} = \max_r(r : \overline{G}(r) > \theta_{invasivo} \cdot \overline{G}_{max}), \theta_{invasivo} \in (0, 1) \quad (4.42)$$

### 4.3. Módulo de calibración

Durante el periodo de desarrollo de algunos modelos orientados a la simulación se hace necesaria una etapa de calibración, en la cual se busca encontrar un conjunto de valores de entrada tales que al evaluar el modelo los resultados generados por éste se encuentre lo más cerca posible a la realidad observada. En este trabajo se hará uso de una versión de evolución diferencial para poder alcanzar este fin.

La evolución diferencial (DE, por sus siglas en ingles)[36] es un tipo algoritmo evolutivo poblacional orientado a resolver problemas de optimización, principalmente en espacios de búsqueda continuos. Cuenta con un operador de mutación basado en la distribución de la población actual. De esta forma, tanto la dirección de búsqueda así como el tamaño de paso dependen de la localización de las soluciones seleccionadas para calcular el valor de mutación.

La variante más conocida de DE es la DE/rand/1/bin, la cual fue la base para el algoritmo (4.4) , empleado en este trabajo.

Al igual que todo algoritmo de optimización se hace requerida una función objetivo. Para ello se medirá la distancia euclidiana entre los radios resultantes de la simulación contra los datos referidos en Stein et al. [42]. Por tanto, el objetivo del algoritmo DE será el de disminuir la distancia entre los resultados de la simulación y los datos experimentales.

---

**Algoritmo 4.4** DE/rand/1/bin

---

Sean:

- $\vec{x} = (p_1, p_2, \dots, p_D)$  el vector D - dimensional de parámetros para el modelo propuesto.
- $P^N = (\vec{x}_{1,G}, \vec{x}_{2,G}, \dots, \vec{x}_{n,G})$  la población de asignaciones candidatas de tamaño N en la generación G.
- $f(\vec{x}_{i,G})$  la función que evalúa la distancia euclidiana entre los datos experimentales y los datos generados de la simulación a partir de  $\vec{x}_{i,G} \in P$
- $F \in \mathbb{R}[0,1]$  grado de influencia del conjunto de padres seleccionados para calcular el valor de mutación
- $CR \in \mathbb{R}[0,1]$  grado la influencia de los padres en la aplicación del valor de mutación
- $Max_{Gen}$  define el número máximo de iteraciones que realizará el Algoritmo genético
- $Contador, Periodo \in \mathbb{Z}^+$ , controlan el periodo de re - evaluación del fitness de la población candidata.

Inicio

Crea  $P^N$  de manera aleatoria

evalúa  $f(\vec{x}_{i,G}) \forall \vec{x}_{i,G} \in P$

Para G = 1 hasta  $Max_{Gen}$

Para i = 1 hasta N

Asigna  $r_1 \neq r_2 \neq r_3$  de forma aleatoria, donde  $r_i \in \mathbb{Z} \wedge (1 \leq r_i \leq N)$ , i = 1,...,3

Asigna  $j\_rand$  de forma aleatoria donde  $j\_rand \in \mathbb{Z} \wedge (1 \leq j\_rand \leq D)$

Para j = 1 hasta D

Asigna  $rand_j$  de forma aleatoria donde  $rand_j \in \mathbb{R} \wedge (0 \leq rand_j \leq 1)$

$$u_{i,j,G+1} = \begin{cases} x_{r_3,j,G} + F(x_{r_1,j,G} - x_{r_2,j,G}) & \text{si } (rand_j < CR) \vee j = j\_rand \\ x_{i,j,G} & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Fin Para

$$\vec{x}_{i,G+1} = \begin{cases} \vec{u}_{i,G+1} & \text{si } f(\vec{u}_{i,G+1}) < f(\vec{x}_{i,G}) \\ \vec{x}_{i,G} & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Fin Para

contador++

si ((contador % periodo) = 0)

evalúa  $f(\vec{x}_{i,G}) \forall \vec{x}_{i,G} \in P$

contador = 0

Fin si

Fin Para

Fin

---

Dado que el modelo propuesto está compuesto por componentes estocásticos se hace necesario un proceso de re - evaluación de las configuraciones candidatas a fin apoyar a la capacidad exploratoria del algoritmo genético.

#### 4.4. Escala del modelo

Durante las mediciones realizadas en [42] se determinó que, el tamaño promedio de una célula cancerosa  $S_{célula}$  es de:

$$S_{célula} = 1,200\mu m^3 \quad (4.43)$$

por lo que, la cantidad máxima de células por  $cm^3$ ,  $M_{célula}$  es estimada en:

$$M_{célula} = \frac{1cm^3}{S_{célula}} = \frac{(10,000\mu m)^3}{1,200\mu m^3} = 8.3 \times 10^8 \frac{células}{cm^3} \quad (4.44)$$

La densidad máxima de células tumorales  $DM_{célula}$ , entonces queda acotada a:

$$DM_{célula} = \frac{M_{célula}}{2} \simeq 4.2 \times 10^8 \frac{células}{cm^3} \quad (4.45)$$

Durante las observaciones en [42] se estimó que una célula tumoral se desplaza a una velocidad:

$$v_{célula} = 27 \frac{\mu m}{hora} \quad (4.46)$$

Para este modelo se asumirá que una célula existente en el lattice de desplazamiento se desplazará de una localidad a otra con una intensidad de desplazamiento:

$$m_M = 1 \quad (4.47)$$

Usando la estimación 4.46 y con el valor  $m_M$  establecido, se define entonces que, el volumen de una localidad en el lattice , $Vol_{localidad}$  será de:

$$Vol_{localidad} = (27\mu m)^3 = 19,683\mu m^3 = 2 \times 10^{-8}cm^3 \quad (4.48)$$



#### 4.4. Escala del modelo

---

Usando el resultado obtenido en 4.48 y el valor estimado para  $S_{célula}$  es posible obtener el valor máximo de canales por localidad,  $\tilde{b}$  (4.9)

$$\tilde{b} = \frac{Vol_{localidad}}{S_{célula}} = \frac{19,683\mu m^3}{1,200\mu m^3} \simeq 16 \quad (4.49)$$

El valor de  $b_{max}$  (4.10), por tanto puede ser calculado a partir de:

$$b_{max} = Vol_{localidad} \cdot DM_{célula} = (2 \times 10^{-8} cm^3)(4.2 \times 10^8 \frac{células}{cm^3}) \simeq 8 \quad (4.50)$$

Por tanto, durante las simulaciones en el modelo

$$n(r, k) \leq 8 \quad \forall r \in \mathcal{L} \quad (4.51)$$

## Capítulo 5

# Análisis e interpretación de resultados

### 5.1. Escenario de simulación

El modelo diseñado en la presente tesis fue ejecutado durante 168 pasos de tiempo para poder llevar a cabo la lectura de las medidas macroscópicas. Para ello se tuvo en cuenta las siguientes consideraciones generales:

- Se trabaja en un lattice de tamaño:

$$L_1 = L_2 = 150$$

- Cada paso de tiempo en el autómata equivale a 1 hora de evolución in vitro.
- El periodo de corte de medición es de cada 24 hrs.
- La configuración inicial en el lattice se conforma al poblar con 8 células en cada localidad a partir del centro del lattice dentro de un radio equivalente a  $230 \mu\text{m}$ .
- Las métricas reportadas como resultados de las simulaciones se efectuaron sobre un promedio de 20 iteraciones del autómata, buscando homologar el número de mediciones realizadas experimentalmente en [43].
- Los umbrales para la técnica de medición son establecidos a:
  - $\theta_{Nucleo} = 6.5$
  - $\theta_{Invasivo} = 10\%$



Figura 5.1: Escala de grises empleada en la simulación de desarrollo tumoral. En la parte superior de cada color se encuentra la densidad de células que representa.

- El proceso de calibración del autómata bajo el algoritmo de evolución diferencial consideró:
  - Un tamaño de población de 10 individuos.
  - 100 iteraciones como límite de paro.
- La densidad de ocupación en las localidades se representa mediante una escala de grises, siendo la relación color - densidad la representada en la figura 5.1.

## 5.2. Resultados

### 5.2.1. Ensayo 1

Se llevó a cabo la ejecución de este experimento bajo los parámetros sugeridos por el algoritmo genético reflejados en el cuadro 5.1.

Cuadro 5.1: Probabilidades empleadas por los operadores de reacción y cambio fenotípico para la configuración 1

$\theta_M = 8$	$\theta_A = 10$
$\gamma_M = 0.418417$	$\gamma_A = 0.819494$
$\alpha_{m,r} = \alpha_{r,m} = 0.239386$	$\beta_{r,m} = \beta_{m,r} = 1$
$k_{r,m} = k_{m,r} = 8$	$\theta_{r,m} = \theta_{m,r} = 1$
$\alpha = 1$	$R_{vecindad} = 1$
$I_{Difusión} = 1$	

Al efectuar la ejecución del autómata se obtiene una evolución semejante a representada en la figura 5.2, donde puede apreciarse que los radios se desarrollan a velocidades diferentes. Esta percepción resulta comprobada por los datos obtenidos por la gráfica de la figura 5.3.

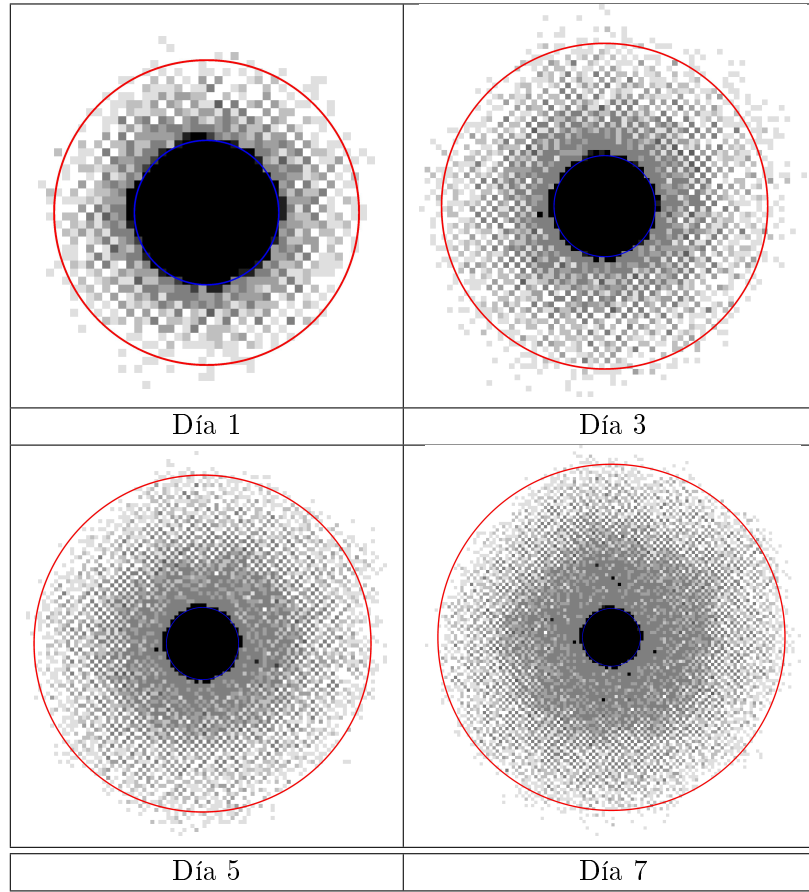


Figura 5.2: Evolución del autómata empleando la configuración indicada en 5.1 en un periodo de 7 días. Puede apreciarse visualmente que los radios internos y externos se desarrollan a velocidades diferentes. La escala de grises denota la densidad de células por localidad, ajustándose a la escala de la figura 5.1.

El área del núcleo es la región más densamente poblada tal como puede apreciarse en las imágenes de evolución, así como en las gráficas de densidad de la figura 5.4. Conforme se aleja del núcleo, la densidad promedio por localidad comienza a decrecer. Esto crea un gradiente de densidad (ecuación 4.28), por el cual las células residentes en la periferia del núcleo comienzan a moverse buscando migrar a una zona menos poblada dando origen al movimiento persistente, tal como puede apreciarse en el campo de velocidad ilustrado en la figura 5.5.

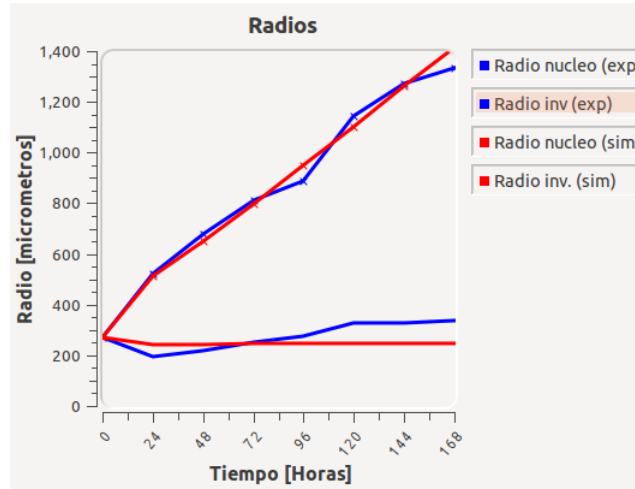


Figura 5.3: Tasas de crecimiento de los radios del núcleo e invasivo. El autómatas celular durante este experimento presento un error cuadrático medio de  $204.247 \mu\text{m}$ . Como puede apreciarse en el gráfico, los radios interno e invasivo se desarrollaron a velocidades diferentes.

Dicho comportamiento es el responsable del movimiento persistente de “huida” observado en la periferia del núcleo. Cuando las células se encuentran lo suficientemente lejos del núcleo y alcanzan una región menos poblada, el gradiente de densidad se vuelve menos significativo. por lo que las células comienzan a desplazarse tal como lo harían con el random walk. Esta es la razón por la que el movimiento persistente no se hace presente en toda la estructura del tumor.

Al realizar una medición a la densidad promedio, tanto por distancia radial así como al medir la densidad promedio tanto dentro del núcleo como dentro del anillo invasivo se obtuvieron los resultados de la figura 5.4, donde se verifica que la máxima densidad se mantiene dentro del valor de ocupación calculado en la sección 4.4 para la escala manejada en el modelo.

## 5.2. Resultados

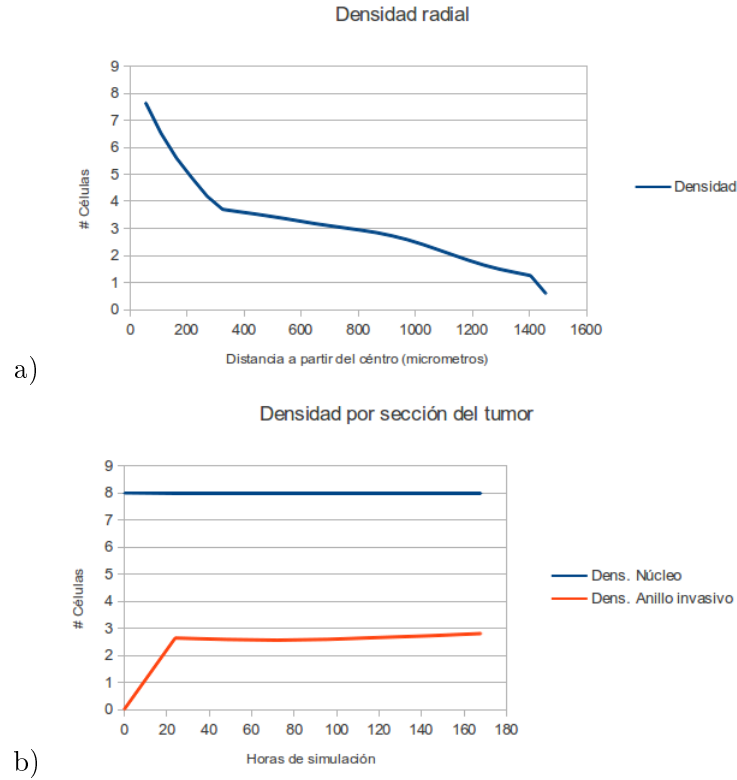


Figura 5.4: Densidades promedio. En a) se capturo la densidad radial partiendo del núcleo (posición 0). Conforme incrementa la distancia, disminuye la densidad radial. b) El tumor simulado se divide en dos secciones: el núcleo y el anillo invasivo. Durante la evolución del modelo se observa que la densidad dentro del núcleo permanece constante, en tanto que la densidad del anillo invasivo crece abruptamente durante las primeras 24 hrs. y después adopta una tasa de crecimiento menor.

### 5.2.1.1. Conclusiones sobre el ensayo 1

El modelo, bajo la configuración referida en el cuadro 5.1 cumple con dos de las tres premisas establecidas como metas (sección 1.3):

- El modelo reproduce un movimiento radial persistente en la periferia del núcleo, durante las primeras 24 horas de duración.

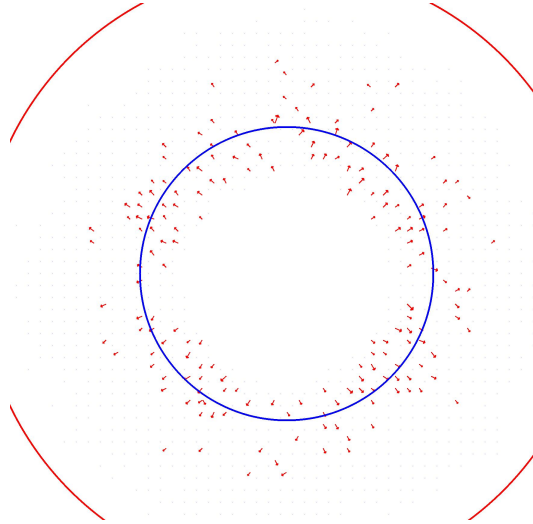


Figura 5.5: Campo de velocidad a las 24 hrs. de ejecución. Al realizar la suma de los vectores de desplazamiento capturados después de las 20 ejecuciones se obtiene la presente figura, donde puede apreciarse que surge una constante de “huida” de las células en la frontera del núcleo.

- Basados en los resultados de la figura 5.4, es posible observar que el valor de densidad máxima calculado en 4.4 es respetado, por tanto, el modelo cumple con la premisa de densidad.

En cuanto al desarrollo de los radios, tal como puede apreciarse en los datos experimentales, durante el día 1 el radio del núcleo decreció considerablemente antes de comenzar a crecer. Bajo los parámetros alimentados al modelo, este no fue capaz de reproducir este comportamiento, sino que, por el contrario, el radio del núcleo, después de las primeras 24 horas, permaneció constante. Por tanto se concluye que los resultados del ensayo 1 no cumplen con la premisa de crecimiento de los radios.

### 5.2.2. Ensayo 2

Con el fin de buscar un mejor resultado que el reflejado en el ensayo 1, se sometió el modelo a otro conjunto de pruebas bajo los parámetros mostrados en el cuadro (5.2).

Al efectuar la ejecución del autómata se obtiene una evolución semejante a representada en la figura 5.6 , donde puede apreciarse que los radios

## 5.2. Resultados

---

Cuadro 5.2: Probabilidades empleadas por los operadores de reacción y cambio fenotípico para el ensayo 2

$\theta_M = 8$	$\theta_A = 10$
$\gamma_M = 0.248417$	$\gamma_A = 0.51$
$\alpha_{m,r} = \alpha_{r,m} = 0.1$	$\beta_{r,m} = \beta_{m,r} = 0.992$
$k_{r,m} = k_{m,r} = 6$	$\theta_{r,m} = \theta_{m,r} = 1$
$\alpha = 1$	$R_{vecindad} = 3$
$I_{Difusión} = 3$	

evolucionan a velocidades diferentes. Esta percepción resulta comprobada por los datos obtenidos por la gráfica de la figura 5.7. Con respecto a los resultados obtenidos durante el ensayo 1, en este modelo se logra reproducir el decremento abrupto del radio del núcleo durante las primeras 24 hrs. Pasado este tiempo esta área comienza a crecer.



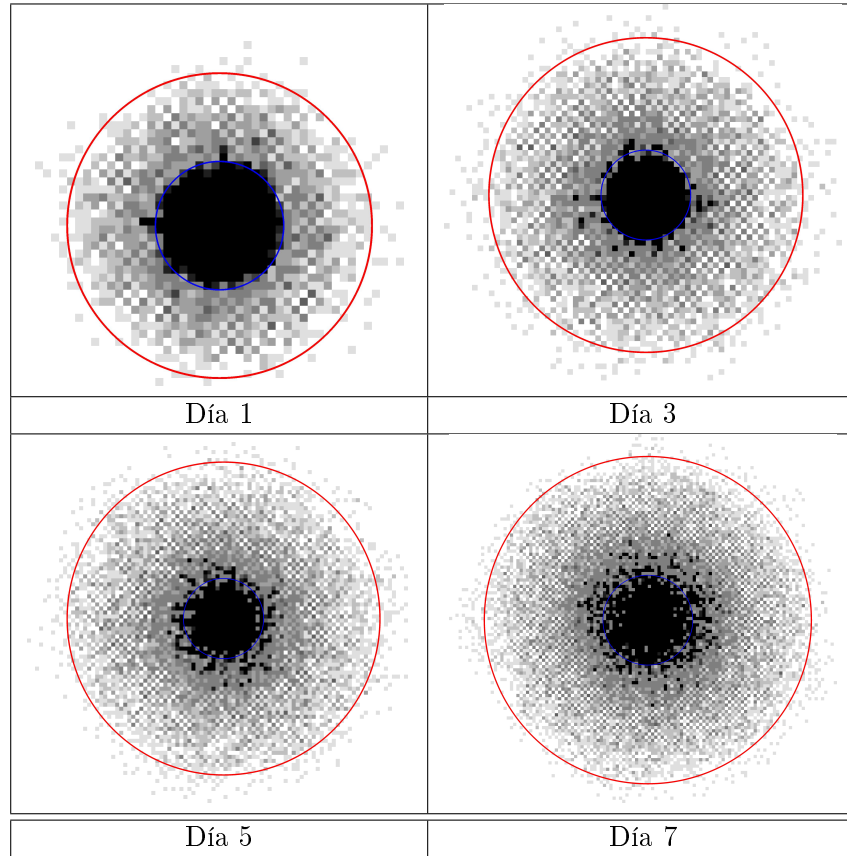


Figura 5.6: Evolución del autómata empleando la configuración indicada en 5.2 en un periodo de 7 días. La escala de grises denota la densidad de células por localidad, ajustándose a la escala de la figura 5.1.

## 5.2. Resultados

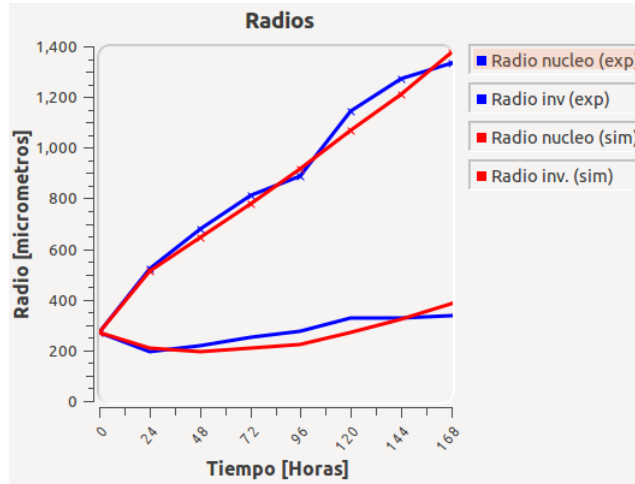


Figura 5.7: Tasas de crecimiento de los radios del núcleo e invasivo. El autómatas celular durante este experimento presento un error cuadrático medio de  $169.315 \mu\text{m}$ . Como puede apreciarse en el gráfico, los radios interno e invasivo se desarrollaron a velocidades diferentes.

Al igual que se presento durante el ensayo 1, la variación de densidades entre la zona del núcleo y la zona del anillo invasivo da origen a un gradiente de densidad (ecuación 4.28), por el cual las células residentes en la periferia del núcleo comienzan a moverse buscando migrar a una zona menos poblada, dando origen al movimiento persistente, tal como puede apreciarse en el campo de velocidad ilustrado en la figura 5.9.

Al realizar una medición a la densidad promedio, tanto por distancia radial así como al medir la densidad promedio tanto dentro del núcleo como dentro del anillo invasivo se obtuvieron los resultados de la figura 5.8, donde se verifica que la máxima densidad se mantiene dentro del valor de ocupación calculado en la sección 4.4 para la escala manejada en el modelo. Al comparar la densidad radial entre ambos ensayos, es posible observar que la densidad se encuentra mas distribuida a lo largo del eje  $x$ .

## 5.2. Resultados

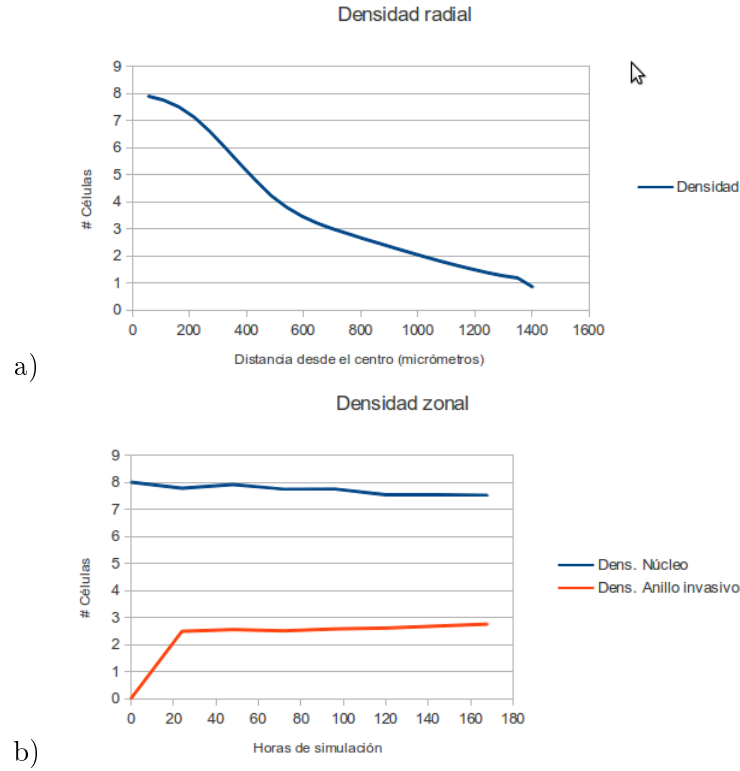


Figura 5.8: Densidades promedio. En a) se capturó la densidad radial partiendo del núcleo (posición 0). Conforme incrementa la distancia, disminuye la densidad radial. b) El tumor simulado se divide en dos secciones: el núcleo y el anillo invasivo. Durante la evolución del modelo se observa que la densidad dentro del núcleo decrece lentamente, en tanto que la densidad del anillo invasivo crece abruptamente durante las primeras 24 hrs y después adopta una tasa de crecimiento menor.

Finalmente, al obtener la relación de crecimiento entre el radio de núcleo y el radio invasivo reportados por Stein [43], así como los generados por el modelo propuesto, se obtuvieron las medidas mostradas en la figura 5.10, donde el crecimiento del modelo difiere con respecto al base en una distancia promedio de un 4 %.

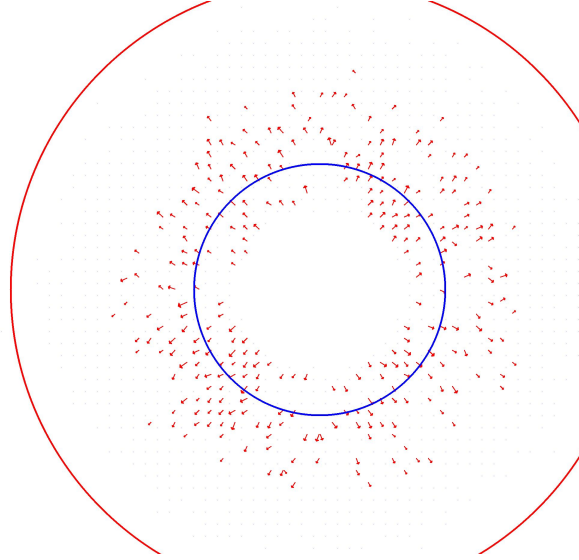


Figura 5.9: Campo de velocidad a las 24 hrs de ejecución. Al realizar la suma de los vectores de desplazamiento capturados después de las 20 ejecuciones se obtiene la presente figura, donde puede apreciarse que surge una constante de “huida” de las células en la frontera del núcleo.

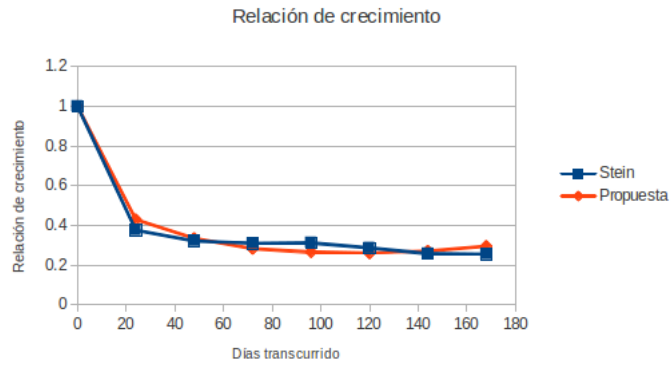


Figura 5.10: Relación de crecimiento del modelo propuesto contra el modelo base. Puede observarse que la relación generada por el modelo captura la tendencia marcada por los datos de Stein.

#### 5.2.2.1. Conclusiones sobre el ensayo 2

El modelo, bajo la configuración referida en el cuadro 5.2 cumple con las tres premisas establecidas como metas (sección 1.3):

- Los radios del núcleo e invasivo se desarrollaron a velocidades diferentes. El modelo reproduce el abrupto decremento en el radio del núcleo y su correspondiente incremento en el radio invasivo durante las primeras 24 horas de simulación.
- El modelo reproduce un movimiento radial persistente en la periferia del núcleo, durante las primeras 24 horas de duración.

Asimismo, basados en los resultados de la figura 5.8, es posible observar que el valor de densidad máxima calculado en 4.4 es respetado, por tanto, el modelo cumple con la premisa de densidad.

Por tanto es posible concluir que los resultados del ensayo 2 satisface las premisas de crecimiento y densidad.

### 5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.

Como se mencionó en el capítulo 4, la obtención de los parámetros bajo los cuales se operó el modelo propuesto fue realizada mediante la ejecución de un algoritmo de evolución diferencial. Ahora, con el fin de verificar el cómo reacciona el modelo ante la alteración de sus parámetros se lleva a cabo un análisis de sensibilidad realizado siguiendo el algoritmo 5.1.

Con este algoritmo se obtuvieron los siguientes resultados al evaluarlo sobre una  $|M| = 100$ .

#### 5.3.1. Variación del ECM con respecto a la variación de probabilidad de mitosis.

Al ejecutar el algoritmo 5.1 se obtuvieron las lecturas mostradas en las figuras 5.11 y 5.12. En la figura 5.11 puede observarse la progresión del ECM con respecto al cambio de la probabilidad de mitosis. Se hace evidente que, conforme decreciente la probabilidad de mitosis, el ECM decrece, sugiriendo

### 5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.

---

**Algoritmo 5.1** Medición de la sensibilidad del modelo ante cambios en los parámetros.

Se define a un vector  $p(v_1, v_2, \dots, v_n)$ , donde  $n$  denota al número de variables del sistema como la configuración inicial para el análisis

Para cada  $v_i$ , donde  $v_i \in p$

- Genera  $M$  nuevos elementos a partir de  $p$ , variando el valor de  $v_i$  de forma aleatoria.
- Evalúa  $m \in M$  obteniendo el error cuadrático medio

Obtén el % de variación del ECM con respecto a  $p$  al variar  $v_i$

---

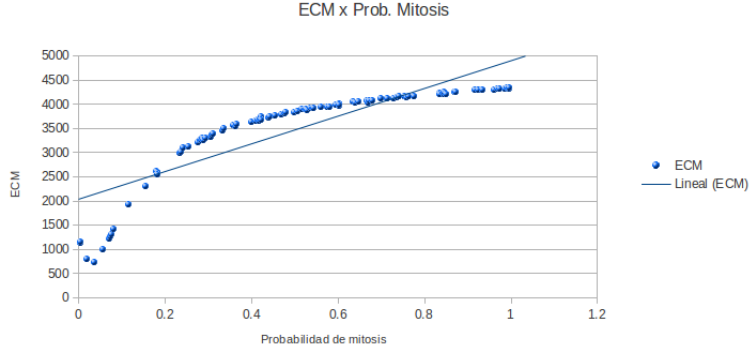


Figura 5.11:  $\Delta\text{ECM}$  con respecto a  $\Delta\gamma_M$

que este parámetro es el responsable de mantener la renovación celular en el tumor, pero no lo es, por lo menos unitariamente del hecho de que se desarrolle la estructura de capas y mucho menos el de controlar la velocidad de desarrollo diferente.

En la figura 5.11 puede observarse la intensidad de cambio reportada por el modelo al realizar una variación en el porcentaje de mitosis, para este caso, la probabilidad de mitosis inicial fue de 0.505703. Como puede apreciarse en dicha figura, valores menores a 0.5 reflejaron un mayor cambio en el error cuadrático medio.

### 5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.

---

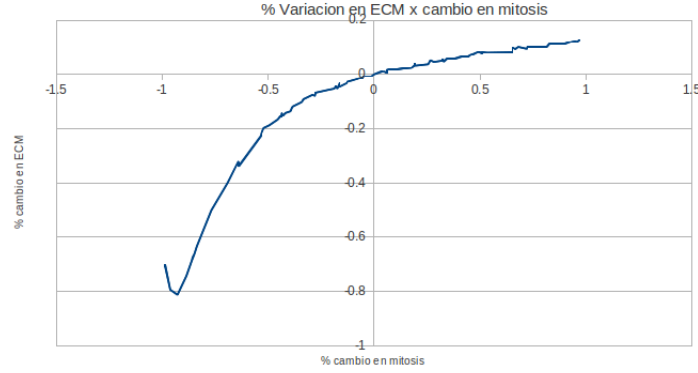


Figura 5.12: % de cambio en ECM por variación en probabilidad de mitosis

#### 5.3.2. Variación del ECM con respecto a la variación de probabilidad de apoptosis.

Al explorar el parámetro que controla la probabilidad de que una célula sucumba por apoptosis se obtuvieron las gráficas mostradas en las figuras 5.13 y 5.14. En 5.13 puede observarse que al incrementarse la probabilidad de muerte se conduce a un decremento en el error de ECM. Pero a diferencia del operador de apoptosis, el impacto al cambio por el operador de apoptosis sobre el ECM es menor, tal como puede observarse en la figura 5.14. Sin embargo, también es posible apreciar que, un cambio pequeño en este valor podría alterar la naturaleza del desarrollo del tumor, es decir, en lugar de lograr un ajuste hacia la meta buscada podría obtenerse un resultado contrario.

#### 5.3.3. Variación del ECM con respecto a la variación en la probabilidad de cambio fenotípico.

Como se especificó en el capítulo 4, el operador de cambio fenotípico funciona con un par de probabilidades las cuales entran en operación con cierta intensidad dependiendo si la densidad supera o no cierto umbral.

En la figura 5.15 se muestra el comportamiento del sistema al variar las variables  $\alpha$  y  $\beta$ . En 5.15 a) puede apreciarse que al incrementar la probabilidad inicial del operador, el ECM tiende a disminuir, en tanto que se observa un comportamiento inverso con respecto a la probabilidad final (5.15 b)). En la figura 5.14 se puede observar que los cambios en  $\alpha$  y  $\beta$

### 5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.

---

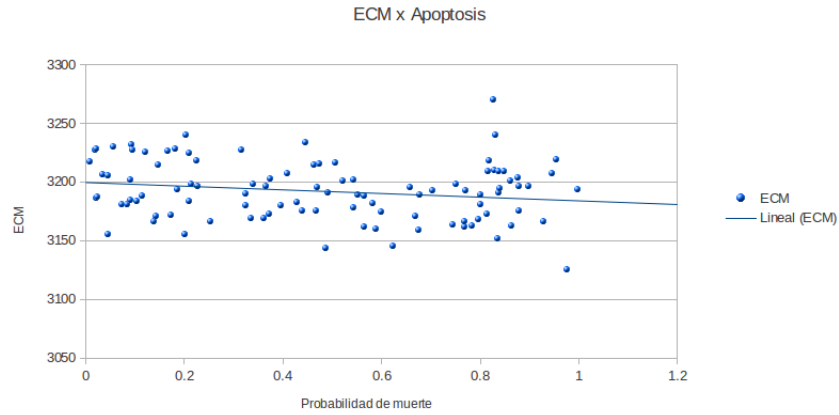


Figura 5.13:  $\Delta\text{ECM}$  con respecto a  $\Delta\gamma_A$

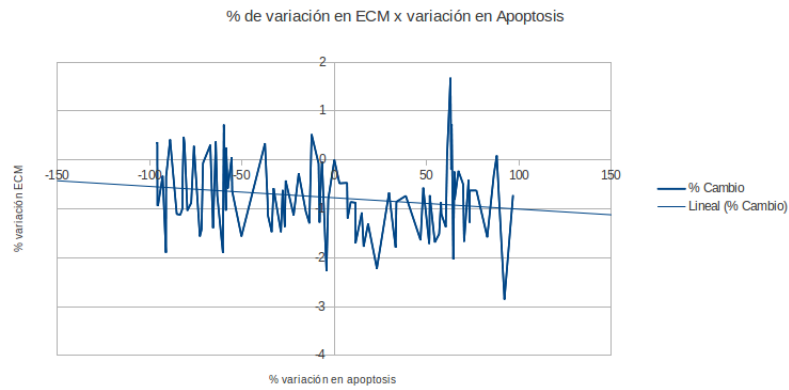


Figura 5.14: % de cambio en ECM por variación en probabilidad de apoptosis



### 5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.

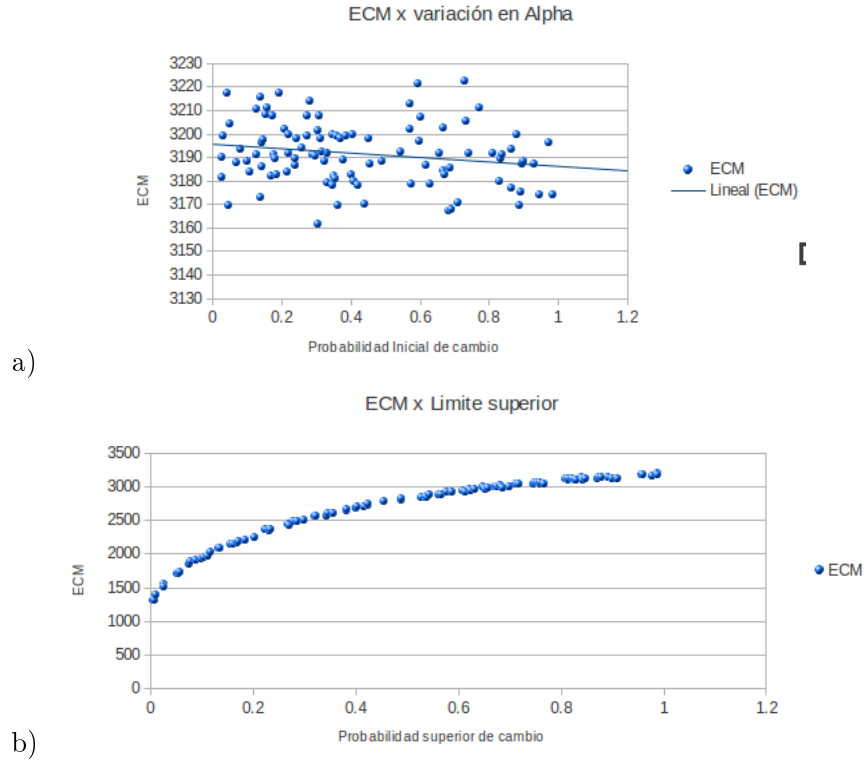


Figura 5.15:  $\Delta ECM$  con respecto a  $\Delta\alpha$  y  $\Delta\beta$

se manifiestan aún con cambios menores al 15 % de los valores originales, provocando un mayor cambio en el sistema una variación sobre  $\beta$ , lo cual indicaría que las células se vuelven más activas al momento de su entorno se vuelve más poblado.

#### 5.3.4. Conclusiones con respecto al análisis de sensibilidad

Como se ha podido apreciar, algunos de los parámetros tales como la probabilidad de apoptosis o la probabilidad inicial de cambio fenotípico producen un cambio en el sistema que puede ser diferente al esperado (según la tendencia observada por el cambio al realizar la modificación) aún con cambios menores al 5 % del valor original. Asimismo se pudo observar que los fenómenos de mitosis junto con el control de la probabilidad de cambio fenotípico después del umbral  $\theta$  son los principales reguladores de desarrollo del modelo. Esto resulta satisfactorio con respecto a la dicotomía del GoG, la

### 5.3. Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.

---

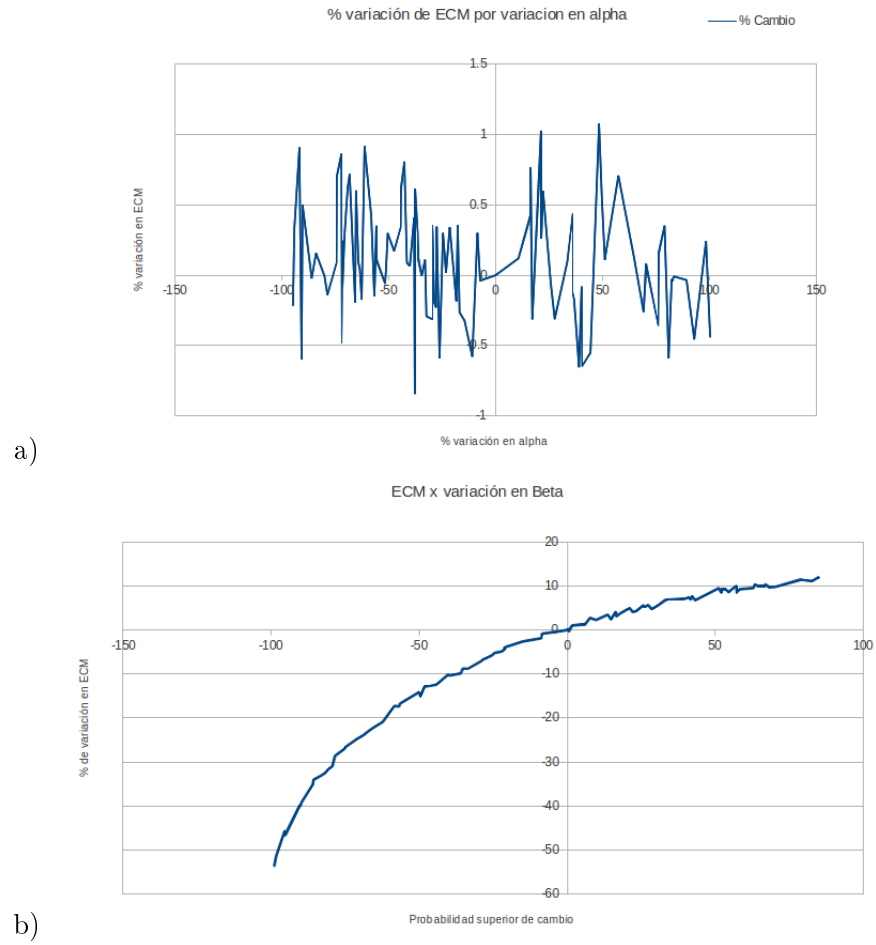


Figura 5.16: %ECM con respecto a  $\Delta\alpha$  y  $\Delta\beta$

### 5.3. *Sensibilidad del modelo al cambio de parámetros.*

---

cual se postuló en los capítulos de la presente tesis, pues son la regulación de la mitosis y el control de cambio fenotípico los responsables de modelar dicha hipótesis en el modelo propuesto y han manifestado ser los responsables del desarrollo a diferentes velocidades así como la generación de capas observadas y reportadas en la literatura.

## Capítulo 6

# Conclusiones y trabajo futuro.

### 6.1. Conclusiones

A partir de la realización de este trabajo se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- Se diseñaron y conceptualizaron tanto el conjunto de estados y las funciones de transición del autómata lattice gas, el cuál es el núcleo del modelo propuesto.
- Se proponen tres variantes a operadores del lattice gas reportados en la literatura, la primera de ella, en el proceso de reorientación, al definir un operador para determinar que localidades afectan a la elección de un canal de desplazamiento (expresión  $V$ ); la segunda en el operador de cambio fenotípico, donde se le permite a una célula que ha cambiado de cambio fenotípico el arrepentirse de dicha decisión y por último la incorporación al operador de reacción la consideración de apoptosis.
- Se desarrolló un método de interpretación, a partir del cual fue posible recolectar las medidas macroscópicas y microscópicas analizadas en el presente trabajo.
- Se implementó un sistema de simulación bajo la plataforma de Qt - C++ a fin de contar con una herramienta a través de la se permite la variación de comportamiento y la ejecución del modelo propuesto.
- Se compararon los resultados obtenidos por el modelo contra los resultados publicados por la literatura, donde se observa que el modelo propuesto es capaz de capturar las características definidas como metas al principio de este trabajo.

## 6.2. Trabajo futuro

A continuación se presentan algunas posibles líneas de trabajo a futuro derivadas de los resultados obtenidos.

- Incorporar un mecanismo, tal como el modelo de Potts para controlar la probabilidad de mitosis y apoptosis. En el presente trabajo, la probabilidad de ocurrencia de estos eventos dependía de la densidad local, simulando la competencia por nutrientes. Este comportamiento podría ser complementado al incorporar la relación entre especies celulares, para lo cual, el modelo de Potts, mediante la ecuación de Glauber, puede ser configurada.
- Sustituir el teselado cuadrículado por un teselado hexagonal. El manejar un lattice hexagonal, al ser el teselado más isotópico, podría mejorar el comportamiento observado en el presente trabajo.
- Dada la naturaleza del modelo propuesto, en especial la de sus operadores de reorientación, reacción y cambio fenotípico existe una gran capacidad de ser rediseñados para operar en un entorno paralelo o distribuido. Por lo que, en caso de incrementar el periodo de simulación, esta será una alternativa a considerar.
- Realizar la investigación y análisis en la literatura a fin de identificar y en su caso, incrementar el conjunto de mediciones y / o variables manejadas en el modelo, para buscar que el sistema se ajuste a las nuevas verdades biológicas descubiertas.

# Capítulo 7

## Anexos

### 7.1. Anexo 1: Diseño del sistema

#### 7.1.1. Descripción estática del sistema propuesto.

Los componentes principales del sistema son los referidos en la figura 7.1.

##### 7.1.1.1. Autómata celular.

El autómata implementado en este trabajo se encuentra conformado por la estructura mostrada en la figura 7.2. Los componentes fundamentales son los siguientes:

1. **Lattice**: Esta clase es la encargada de manejar el espacio de operación del autómata.
2. **Operador**: Clase base a partir de la cual se derivaran todos los operadores definidos para este modelo.

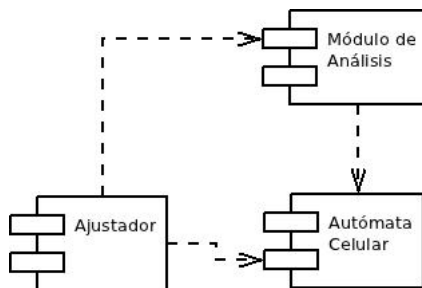


Figura 7.1: Diagrama de componentes del sistema

3. **OperatorComposite**: Esta clase, trabajando en conjunto con la clase base **Operador** permiten incorporar al modelo el patrón de diseño composite, logrando así que el autómata pueda ser reconfigurado en tiempo de ejecución, de acuerdo a la configuración realizada en la ventana principal del simulador.
4. **Propagation**: Clase especializada a partir de **Operador**. Esta clase es la encargada del desplazamiento de las células existentes en los canales de velocidad de un nodo (sección 4.1.2.1), recordando que  $m$  denota el numero de localidades que puede desplazarse una localidad en un paso de tiempo.
5. **Reorientation**: Clase especializada a partir de **Operador**. Esta clase es la encargada de implementar el proceso de reorientación siguiendo el principio de movimiento browniano descrito en la sección 4.1.2.4.
6. **RepulsiveReor2**: Clase especializada a partir de **Operador**. Esta clase es la encargada de implementar el proceso de reorientación repulsiva siguiendo el principio de movimiento browniano descrito en la sección 4.1.2.4, donde, a partir de la densidad de su vecindario define probabilísticamente la dirección a tomar de las células en el siguiente paso de tiempo.
7. **Reaction**: Clase especializada a partir de **Operador**. En esta clase se incorporo la lógica del proceso mitosis y apoptosis básico. Tal como se describió en la sección 4.1.2.2, en esta clase se permite que toda célula existente en alguno de los canales de desplazamiento de la localidad sea susceptible de verse sometida a alguno de estas reacciones.
8. **GoG**: Clase especializada a partir de **Operador**. Como su nombre lo indica, esta clase incorpora una de las características de la dicotomía de GoG descritas en esta tesis: únicamente las células residentes en los canales de desplazamiento cero (reposo) son susceptibles a ser afectadas por los procesos de mitosis o apoptosis.
9. **PhenotypicSwitch**. Clase especializada a partir de **Operador**. Esta clase funge como complemento de la clase **GoG**, implementando la lógica que permite a las células existentes en los canales de desplazamiento el tomar la decisión de cambia de fenotipo de acuerdo a una probabilidad determinada o respondiendo a un cambio de densidad, dependiendo de la especialización de la clase **Switch** con la

que haya sido construido. La definición del algoritmo que la rige puede consultarse en la sección 4.1.2.3.

10. **BasicSwitch**: Clase especializada a partir de Switch. En esta clase se encuentra la función de probabilidad que se encarga de dar valores preestablecidos a la probabilidad de cambio fenotípico a partir del tipo de especie celular que este siendo operada. Esta clase no considera a la densidad como variable para definir la probabilidad de cambio.
11. **DensitySwitch**: Clase especializada a partir de Switch. Esta clase, a diferencia de BasicSwitch, además de considerar al tipo de especie celular que se esta operando, también considera la densidad de la localidad donde reside dicha célula, a fin de permitir implementar la función de probabilidad definida en la sección .

#### 7.1.1.2. Módulo de análisis

Una vez que se cuenta con los resultados de la simulación generados por el autómata celular, se hace necesario el extraer las medidas macroscópicas del lattice. Para ello el simulador se apoya del módulo de análisis, el cual se encuentra compuesto por las entidades descritas en la figura 7.3, donde los principales componentes son los siguientes:

1. **LatticeMeter**: Esta clase contiene la lógica requerida para realizar la lectura de mediciones sobre el lattice del autómata propuesto. Asimismo es la entidad encargada de definir, a partir de la configuración de vecindad definida por el Simulador, que localidades del lattice pertenecen a su vecindario.
2. **LabelMaker**: Tal como se mencionó en la sección 4.2.1, durante la lectura de las lecturas macroscópicas se hace necesaria la tarea de localizar el centro del tumor simulado, por lo que se recurren a técnicas de tratamiento de imágenes tales como la binarización y la segmentación. LabelMaker es la entidad encargada de orquestar estas tareas, a fin de poder identificar al componente de imagen potencial para albergar al centro del tumor y una vez identificado, es esta clase la que implementa el algoritmo de ubicación de centroide.
3. **ImageHelper**: A fin de poder proporcionar una entrada comprensible a **LabelMaker**, **ImageHelper** lleva a cabo el proceso de binarización



## 7.1. Anexo 1: Diseño del sistema

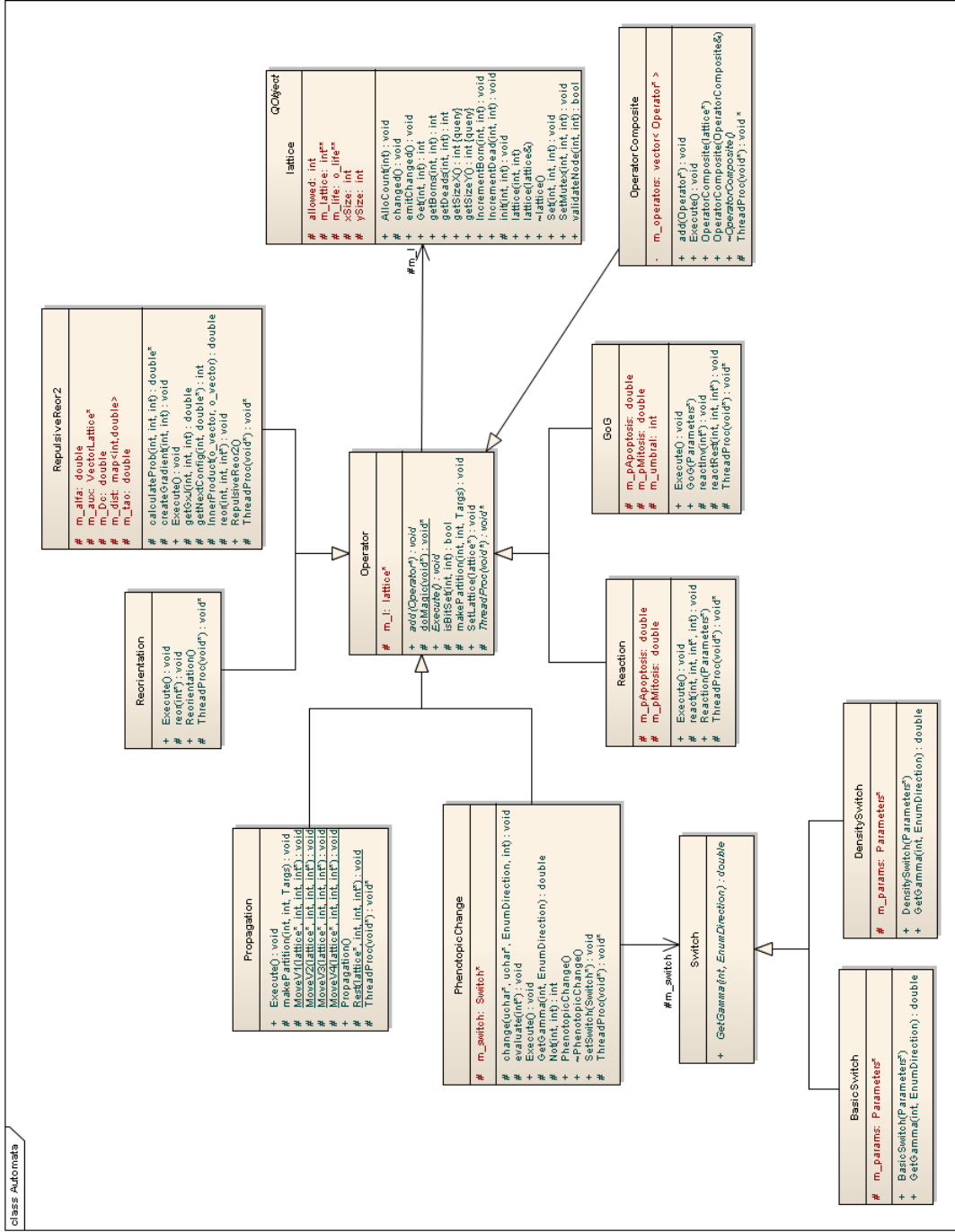


Figura 7.2: Estructura estática del LGCA operado en el modelo propuesto.

descrito en la sección 4.2.1 del presente documento. Al finalizar su operación, el objeto de esta clase entrega una representación del lattice con sólo dos valores posibles para cada localidad del lattice, 0 ó 1, dependiendo si la densidad en el lattice original superó o no el umbral definido para el proceso de binarización.

4. **RadiiHelper**. A partir del resultado entregado por el objeto de la clase **LabelMaker**, el siguiente proceso consiste en extraer las mediciones de los radios nuclear e invasivo, tal cual como se describió en la sección 4.2.2 del presente documento. para ello **RadiiHelper** se apoya de un objeto de la clase **LatticeMeter** a fin de poder procesar de manera radial el contenido de cada localidad que conforma al lattice.
5. **VectorLattice**: Una de las características que se desean capturar del modelo propuesto es la persistencia durante las primeras 24 hrs de las células cercanas al núcleo de alejarse de él. Para ello, se hace uso de un objeto de la clase **VectorLattice**, a fin de que capture el flujo por nodo (sección 4.1.2.4) de cada localidad existente en el lattice en cada una de las ejecuciones de las que consta el experimento. Al final de los experimentos este objeto contiene el promedio del flujo seguido por las células contenidas por cada localidad, lo cual hace posible llevar a cabo la construcción del vector de velocidad resultante.

#### 7.1.1.3. Módulo de ajuste.

Dado que se trabajó con un nuevo modelo de simulación no se pudo hacer uso de los parámetros publicados en la literatura a fin de poder reproducir los resultados deseados. Por ello se optó por incluir en este modelo un módulo de ajuste, el cual se encuentra basado en un algoritmo de evolución diferencial. La estructura de este módulo puede apreciarse en la figura 7.4. Sus componentes fundamentales son los siguientes:

1. **Experiment**: Esta clase es la encargada de encapsular el manejo del autómata celular así como el del módulo de análisis. A su salida proporciona una vista del cómo quedó el lattice después del proceso así como el resultado de las lecturas a las medidas macroscópicas
2. **ExpSession**: Esta clase permite definir un número  $n \in \mathbb{Z}^+$  de experimentos. Al final de estos experimentos se encarga de calcular la desviación del promedio de las lecturas reportadas por los experimentos

## 7.1. Anexo 1: Diseño del sistema

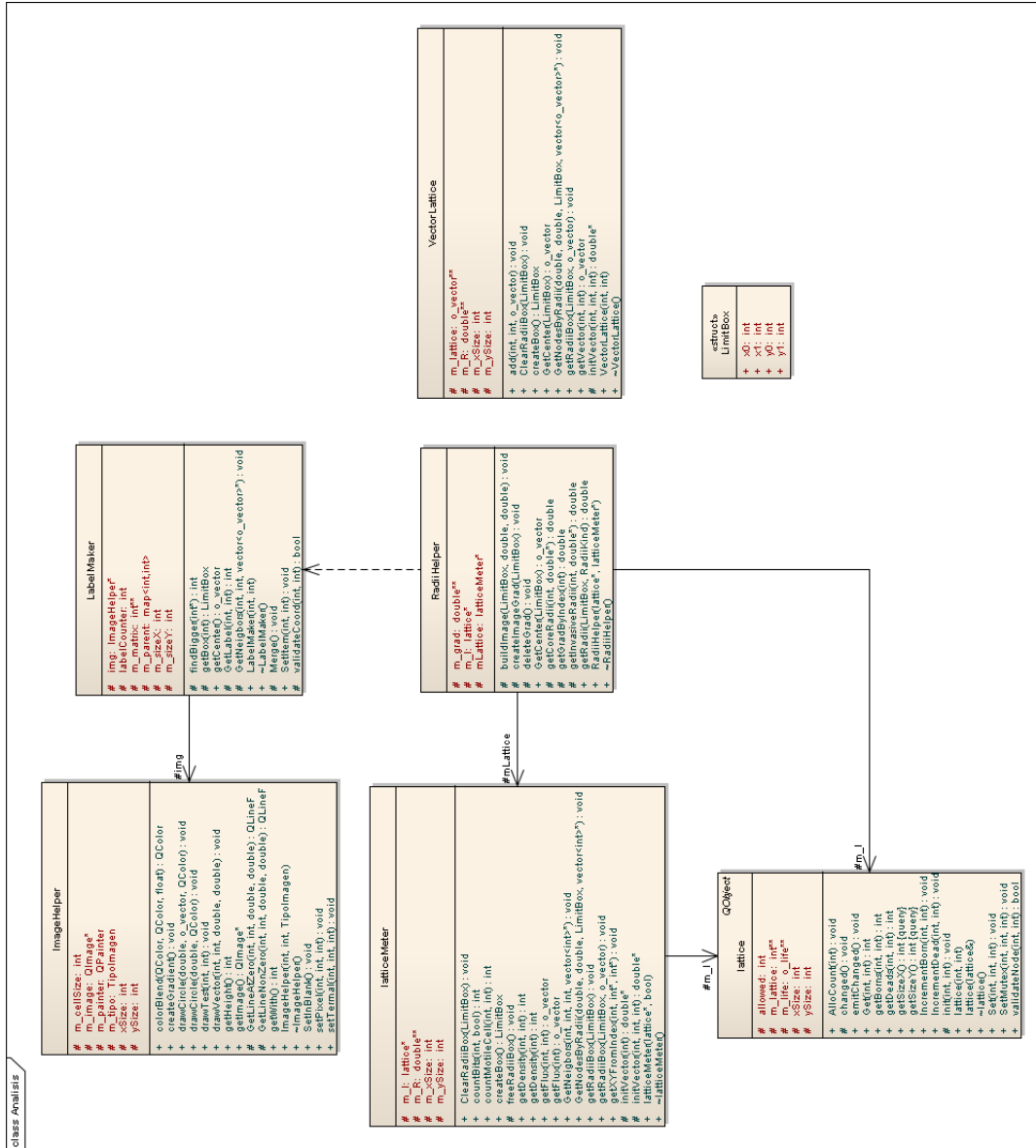


Figura 7.3: Estructura estática del módulo de análisis.

## 7.2. Anexo 2: Experimentos previos

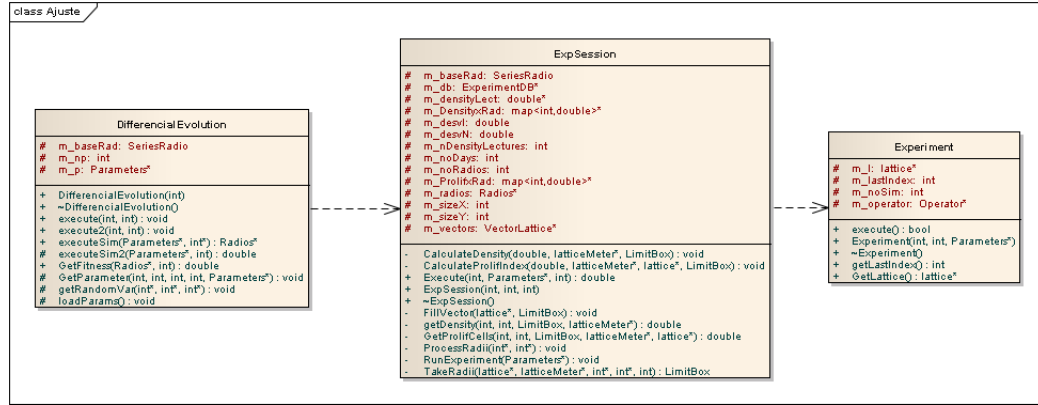


Figura 7.4: Estructura estática del módulo de ajuste.

contra los resultados publicados en la literatura. Los resultados de dichas comparaciones, así como el promedio de las medidas radiales y el vector de velocidad resultante son almacenados en base de datos por este componente.

3. **DifferentialEvolution**: A partir de un objeto de esta clase, el modelo tiene la capacidad de explorar el espacio de soluciones variando de manera heurística el valor de los parámetros de entrada al autómata celular, empleando como base de estas variaciones una función de minimización de ECM (Error cuadrático medio). En el núcleo de esta clase puede encontrarse el algoritmo de evolución diferencial descrito en la sección 4.3 del presente documento.

## 7.2. Anexo 2: Experimentos previos

### 7.2.1. Modelo básico.

La primer versión del modelo abordó un enfoque semejante al propuesto por Hatzikirou y Deutsch[24], adoptándose los operadores de reacción, reorientación y propagación, diferenciándose del modelo propuesto en esta tesis en los siguientes aspectos:

- El operador de reacción sometía a mitosis y apoptosis a toda célula en en lattice, sin restricción.

- El operador de reorientación simula al movimiento browniano (random walk)

Al llevar a cabo esta primer aproximación dio origen al desarrollo observado en la figura 7.5, la cual se caracterizó por un desarrollo a velocidades constantes tanto del radio invasivo como el nuclear.

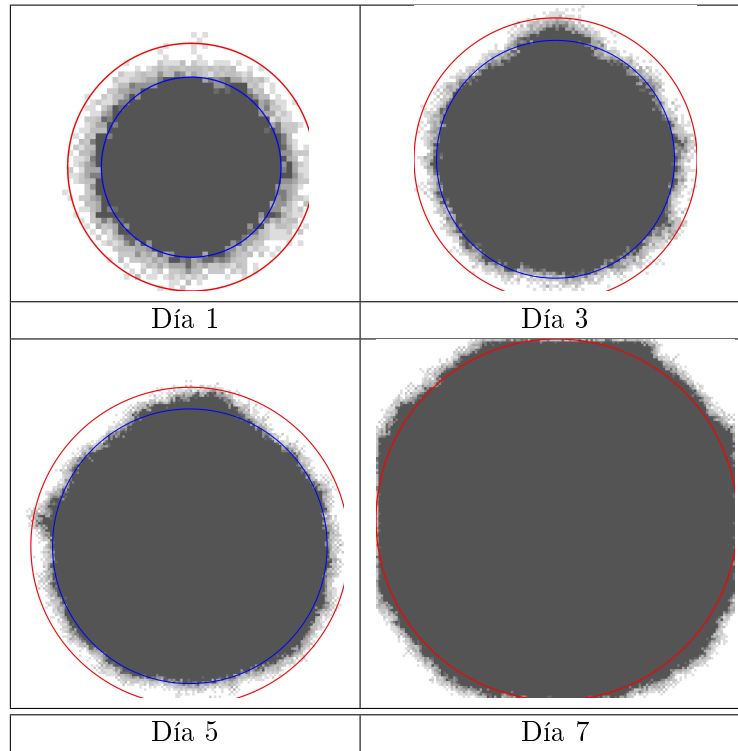


Figura 7.5: Evolución de la primer versión del modelo. Como puede apreciarse, ambos radios crecen a velocidad constante, causa por la cual esta versión fue descartada..

Al medir el desarrollo de los radios se confirmó que los radios se desarrollaban a una velocidad constante, tal como puede apreciarse en la figura 7.6. Asimismo se observa que la densidad por localidad dentro del área del tumor se sostuvo al máximo calculado en la mayor parte del área del tumor.

## 7.2. Anexo 2: Experimentos previos

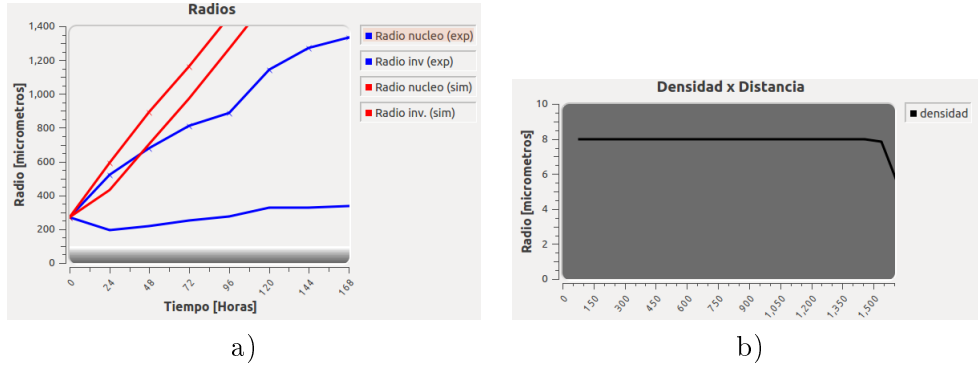


Figura 7.6: Desarrollo de los radios reportado sobre el modelo base. En a) puede observarse que ambos radios crecen a velocidades constantes, mientras que en b) se observa que la densidad por nodo permanece al límite en casi toda el área del tumor.

### 7.2.2. Modelo básico + reproducción selectiva.

Debido a los pobres resultados obtenidos con el modelo base, se adiciono al modelo la restricción de que únicamente las células en reposo fuesen capaces de sufrir de mitosis y apoptosis, siguiendo el principio inicial de GoG propuesto por Giese[21]. Con esta modificación se logro que el modelo desarrollara una estructura semejante a la mostrada en la figura 7.7. Como consecuencia de la restricción impuesta al modelo, los radios comienzan a desarrollarse a velocidades diferentes, debido principalmente a la disminución de células en el modelo, como puede comprobarse con las mediciones de la figura 7.8 a y b.

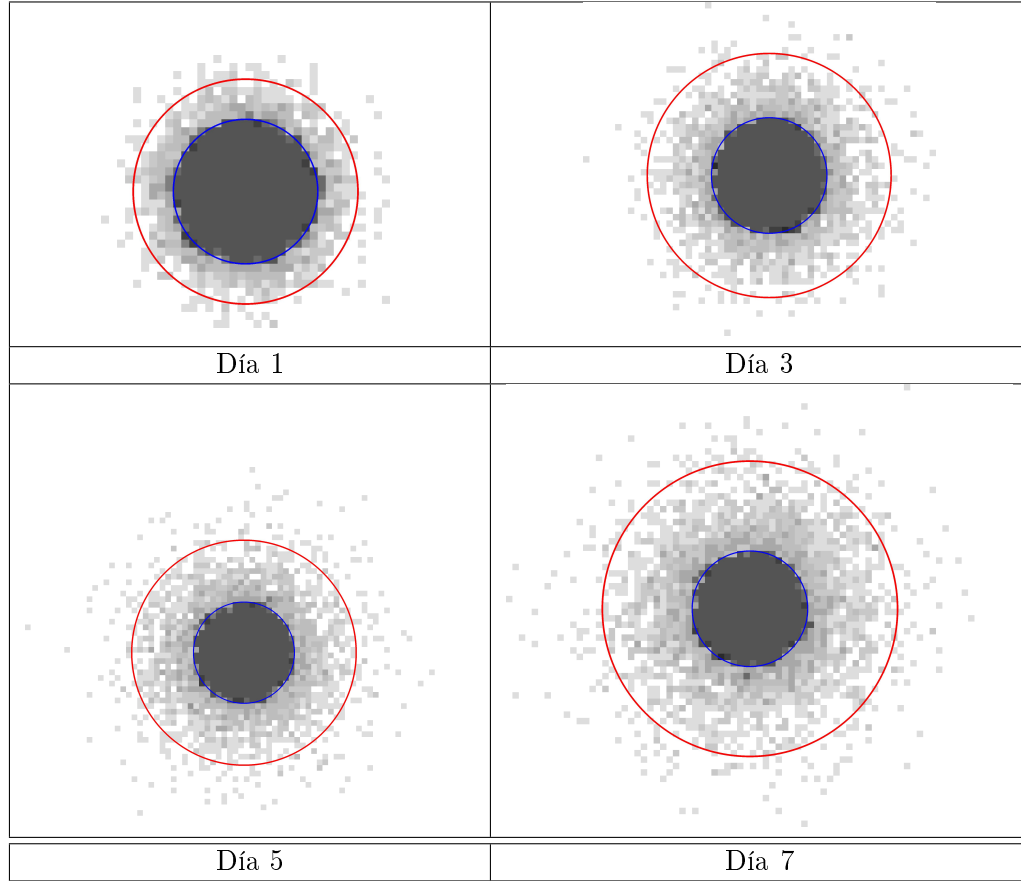


Figura 7.7: Evolución de la segunda versión del modelo. Como puede apreciarse, ambos radios crecen a diferentes. Aún así, este modelo no logra alcanzar la tasa de crecimiento de los radios, por lo cual es descartado..

### 7.2.3. Modelo Modelo básico + reproducción selectiva + cambio fenotípico

Como se menciona en el estado del arte, como posible candidato para llevar a cabo el cambio de comportamiento de las células (de reposo a movimiento y viceversa) ha sido sugerida la densidad local[17]. Por ello al modelo anterior, a fin de completar la dicotomía de GoG se incorporó un operador más, el operador de cambio fenotípico, logrando los resultados mostrados en las figuras 7.9 y 7.10. Como puede observarse en la figura 7.10, se obtuvo una

## 7.2. Anexo 2: Experimentos previos

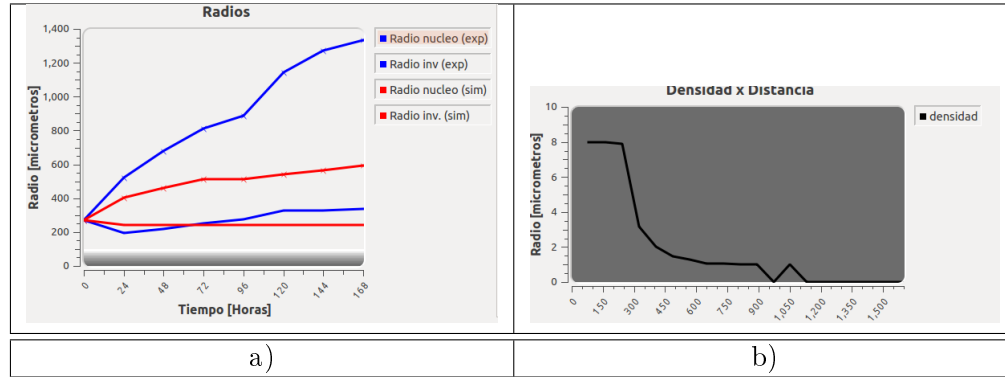


Figura 7.8: Medición de los radios producidos por el modelo básico + reproducción selectiva. Los radios logran desarrollarse a velocidades diferentes (a) a costa de una disminución en la densidad celular (b).

mejora en el desarrollo de las capas exterior e interior con respecto a los datos de Stein.



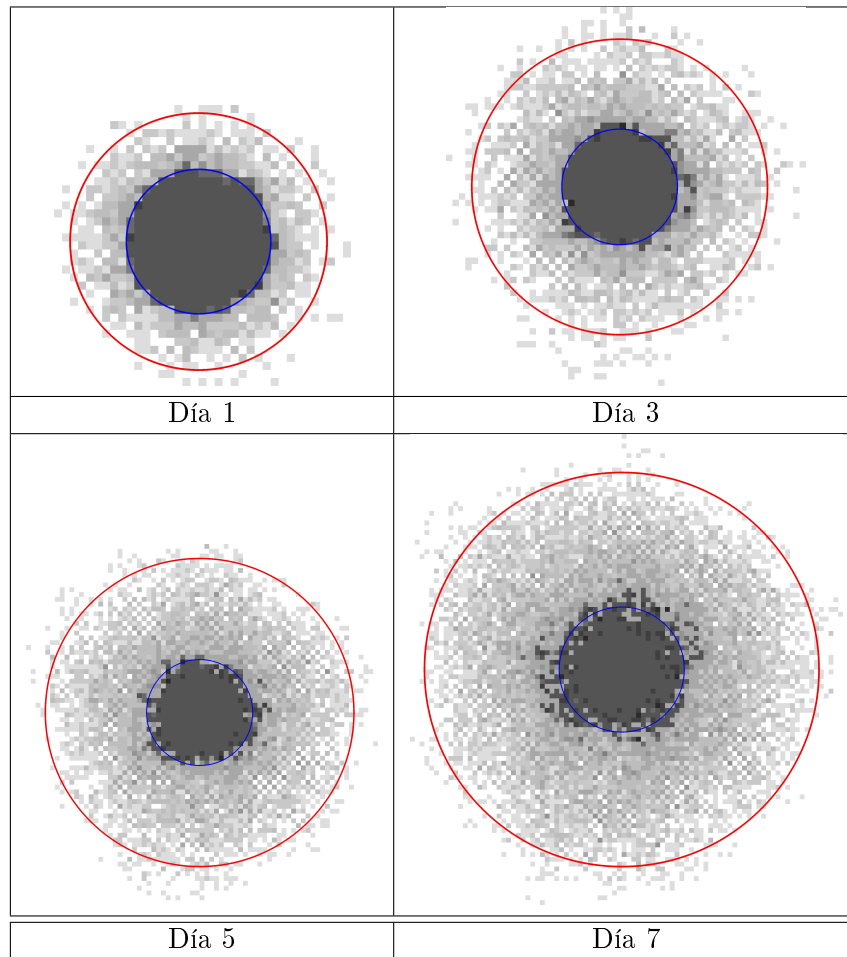


Figura 7.9: Evolución de la tercer versión del modelo. Como puede apreciarse, ambos radios crecen a velocidades diferentes, aproximándose más a los datos de Stein .

## 7.2. Anexo 2: Experimentos previos

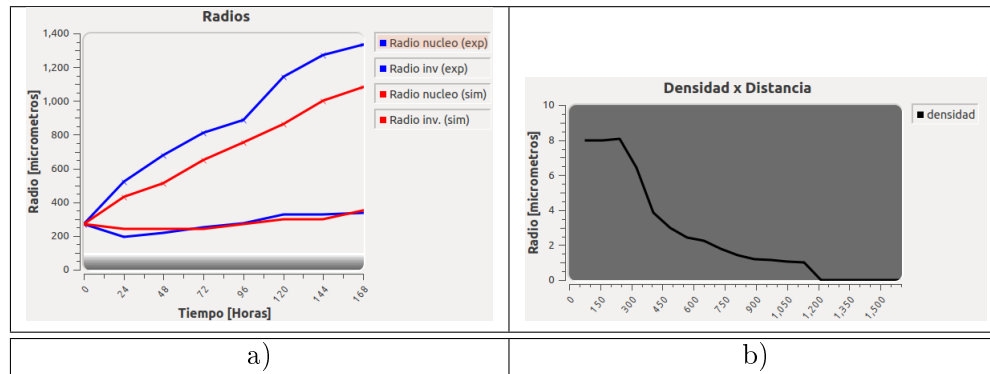


Figura 7.10: Medición de los radios producidos por el modelo básico + reproducción selectiva. Los radios logran desarrollarse a velocidades diferentes (a) a costa de una disminución en la densidad celular (b).

# Referencias

- [1] (2011). Cancer. Consultada en Diciembre del 2011 en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- [2] (2011). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Consultada en Diciembre del 2011 de <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2781&ep=51>.
- [3] (2011). What is cancer? Consultada en Diciembre del 2011 de <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>.
- [4] Athale, C. & Mansury, Y. . D. T. (2005). Simulating the impact of a molecular decision-process on cellular phenotype and multicellular patterns in brain tumors. *J. Theor. Biol.*, 233:469–481.
- [5] Baranger, M. (2001). Chaos, complexity, and entropy a physics talk for non-physicists.
- [6] Basanta, D., Hatzikirou, H., and Deutsch, A. (2008). Studying the emergence of invasiveness in tumours using game theory. *The European Physical Journal B - Condensed Matter and Complex Systems*, 63:393–397.
- [7] Breward, C. J. W., Byrne, H. M., and Lewis, C. E. (2002). The role of cell-cell interactions in a two-phase model for avascular tumour growth. *J. Math. Biol.*, 45:125–152.
- [8] Burks, A. W. (1962). *Essay on cellular automata*. University of Illinois Press.
- [9] Burton, A. C. (1966). Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion. *Growth*, (30):157–176.
- [10] Byrne, H. and Chaplain, M. (1997). Free boundary value problems associated with the growth and development of multicellular spheroids. *European J. Appl. Math.*, 8:639–658.

- [11] Casciari, J., Sotirchos, S., and Sutherland, R. (1992). Mathematical modelling of microenvironment and growth in emt6/ro multicellular tumour spheroids. *Cell Proliferation*, 25:1–22.
- [12] Chaplain, M., Ganesh, M., and Graham, I. (2001). Spatio-temporal pattern formation on spherical surfaces: Numerical simulation and application to solid tumor growth. *J. Math. Biol.*, 42:387–423.
- [13] Chaplain, M., Graziano, L., and Preziosi, L. (2006). Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development. *Math Med. Biol.*, 23(3):197–229.
- [14] Corcoran, A. and Maestro, R. (2003). Testing the go or grow hypothesis in human medulloblastoma cell lines in two and three dimensions. *Neurosurgery*, 53:174–185.
- [15] Cristini, V., Lowengrub, J., and Nie, Q. (2003). Nonlinear simulation of tumor growth. *J. Math. Biol.*, 46:191–224.
- [16] Deakin, A. (1975). Model for the growth of a solid in vitro tumor. *Growth*, (39):159–165.
- [17] Deisboeck, T., Mansury, Y., and Guiot, C. and Degiorgis, P. (2005). Insights from a novel tumor model: indications for a quantitative link between tumor growth and invasion. *Med. Hypotheses*, 65:785–790.
- [18] Deutsch, A. and Dormann, S. (2002). Modelling of avascular tumour growth with a hybrid cellular automaton. *In Silico Biology*, 2:1–14.
- [19] Ghaemi, M. and Shahrokhi, A. (2006). Combination of the cellular potts model and lattice gas cellular automata for simulating the avascular cancer growth. *Lecture Notes in Computer Science*, 4173:297–303.
- [20] Giese, A., Bjerkvig, R., Berens, M., and Westphal, M. (2003). Cost of migration: Invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J. Clin. Oncol.*, 21:1624–1636.
- [21] Giese, A., Loo, M., Tran, D., Haskett, S., and Coons, B. (1996). Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation. *Int. J. Cancer*, 67:275–282.
- [22] Greenspan, H. P. (1972). Models for the growth of a solid tumor by diffusion. *Stud. Appl. Math.*, (52):317–340.

- [23] Hanahan, D. and Weinber, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100:57–70.
- [24] Hatzikirou, H. and Deutsch, A. (2008). Cellular automata as microscopic models of cell migration in heterogeneous environments. *Cur. Top. Devel. Biol.*, 81:401–434.
- [25] Hatzikirou, H. and Deutsch, A. (2009). *Cellular automata models of tumor invasion, Encyclopedia of Complexity and Systems Science*. Springer, Heidelberg.
- [26] Kansal, A., Torquato, S., Harsh IV, G., Chiocca, E., and Deisboeck, T. (2000). Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *J. Theoret. Biol.*, 203:367–382.
- [27] Kim, Y., Stolarska, M. A., and Othmer, H. G. (2011). The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. *Prog Biophys Mol Biol.*, 106:353–379.
- [28] Kutrib, M., Vollmar, R., and Worsch, T. (1997). Introduction to the special issue on cellular automata. *Parallel Computing - Special issue: cellular automata*, 23:1567–1576.
- [29] Mansury, Y. & Diggory, M. . D. T. (2006). Evolutionary game theory in an agent-based brain tumor model: Exploring the genotype-phenotypelink. *J. Theor. Biol.*, 238:146–156.
- [30] McElwain, D. and Ponzio, P. (1977). A model for the growth of a solid tumor with non-uniform oxygen consumption. *Math. Biosci.*, (35):267–279.
- [31] McIntosh, H. V. (1990). Linear cellular automata. Technical report, Universidad Autónoma de Puebla.
- [32] Michor, F., Iwasa, Y., and Nowak, M. A. (2004). Dinamic of cancer progression. *Nat Rev Cancer*, 4:197–205.
- [33] Pettet, G., Please, C., Tindall, M., and McElwain, D. (2001). The migration of cells in multicell tumor spheroids. *Bull. Math. Biol.*, 63:231–257.
- [34] Pham, K. & Chauviere, A. . H. H. . L. X. . B. H. M. . C. V. . L. J. (2011). Density-dependent quiescence in glioma invasion: instability in a simple reaction-diffusion model for the migration/proliferation dichotomy. *J. Biol. Dyn.*

- [35] Preziosi, L. (2003). *Cancer Modelling And Simulation*. Chapman & Hall/Crc.
- [36] Price, K. V. (1999). *New Ideas in Optimization*. Mc Graw-Hill, U.K.
- [37] Roose, T., Chapman, S. J., and Maini, P. K. (2007). Mathematical models of avascular tumor growth. *SIAM Review*, 49(2):179–208.
- [38] Sanga, S., Sinek, J. P., Frieboes, H. B., Ferrari, M., Fruehauf, J. P., and Cristini, V. (2006). Mathematical modeling of cancer progression and response to chemotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, (6):1361–1376.
- [39] Sherratt, J. (1999). Traveling wave solutions of a mathematical model for tumor encapsulation. *SIAM J. Appl. Math.*, 60:392–407.
- [40] Sherratt, J. and Chaplain, M. (2001). A new mathematical model for avascular tumour growth. *J. Math. Biol.*, 43:291–312.
- [41] Stein, A., Vader, D., Deisboeck, T., Chiocca, E., Sander, L., and Weitz, D. (2007a). Directionality of glioblastoma invasion in a 3d in vitro experiment. *arXiv:q-bio/0610031v1*.
- [42] Stein, A. M., Demuth, T., Mobley, D., Berens, M., and Sander, L. M. (2007b). A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophysical Journal*, 92:356–365.
- [43] Stein, A. M., Nowicki, M. O., Demuth, T., Berens, M. E., Lawler, S. E., Chiocca, A. E., and Sander, L. M. (2007c). Estimating the cell density and invasive radius of three-dimensional glioblastoma tumor spheroids grown in vitro. *Applied Optics*, 46:5110–5118.
- [44] Tektonidis, M., Hatzikirou, H., Chauviere, A., Simmon, M., Schaller, K., and Deutsch, A. (2011). Identification of intrinsic in vitro cellular mechanisms for glioma invasion. *J. Theor. Biol.*, 287:131–147.
- [45] Turner, S. and Sherratt, J. (2002). Intercellular adhesion and cancer invasion: A discrete simulation using the extended pots model. *J. Theoret. Biol.*, 216:85–100.
- [46] Wolfram, S. (1994). *Cellular Automata and Complexity*. Addison-Wesley.
- [47] Wurzel, M., Schaller, C., Simon, M., and Deutsch, A. (2005). Cancer cell invasion of brain tissue: guided by a prepatter? *J. Theor. Medicine*, 6:21–31.