

Universidad de La Habana  
Facultad de Matemática y Computación



# **Simulación del crecimiento de un tumor en varias regiones del cuerpo humano**

Autor:

**Carlos Carret Miranda**

Tutores:

**Reinaldo Rodríguez Ramos<sup>1</sup>**

**Panters Rodríguez Bermudez<sup>2</sup>**

Trabajo de Diploma  
presentado en opción al título de  
Licenciado en Ciencia de la Computación

<sup>1</sup>Departamento de Matemáticas, Facultad de Matemática y Computación,  
Universidad de La Habana, Cuba & Universidade Federal Fluminense (UFF)

<sup>2</sup>Departamento de Matemáticas, Universidad Federal Fluminense, Brasil  
La Habana 2024

*Scientia est processus qui nos adhucdum confusum ad scientiam conduit*

# Agradecimientos

Mi gratitud más profunda se dirige a la sabiduría inherente en cada paso de este viaje académico y científico. Su luz ilumina mi camino mientras avanzo hacia la comprensión y aplicación de la simulación de procesos biológicos complejos. Este viaje, marcado por experiencias intensas y tranquilas, me ha permitido crecer como individuo y como científico. Las interacciones con mis compañeros de la Facultad de Matemática y Computación de la Universidad de la Habana han sido invaluable, pues han contribuido a formar la persona que soy hoy.

Estoy en deuda con mis profesores, quienes con su paciencia, dedicación y conocimientos, me han enseñado mucho más que solo teorías y conceptos. Su compromiso con la educación y su deseo de ver a sus estudiantes crecer y aprender ha tenido un impacto significativo en mi desarrollo académico. Estaré eternamente agradecido con mi tutor Reinaldo Rodríguez Ramos, quien me introdujo en este apasionante mundo de la ciencia aplicada a la medicina. Gracias a Wilfredo Morales Lezca por haberme dado fuerzas para seguir adelante en esta carrera cuando apenas comenzaba mi primer año y a Rachel Hojas Ricardo por haber sido de gran ayuda en el desarrollo de este trabajo de diploma.

Quisiera extender mi más sincera gratitud a mis padres y familiares, en especial a mi madre, quienes con su amor y apoyo incondicional, me han proporcionado las herramientas necesarias para alcanzar este objetivo. Su fe inquebrantable y su amor inmenso han sido una fuente constante de fuerza y motivación.

Quisiera reconocer a mis compañeros de clase, cuya amistad y colaboración han enriquecido mi experiencia universitaria. Destacar a Lauren, Abel y Leismael, gracias a este último por abrirme los ojos con el algoritmo de Marching Cubes y otras técnicas útiles en la programación gráfica, gran parte de este trabajo depende de su ayuda. Juntos, hemos superado obstáculos, celebrado éxitos y compartido ideas, lo que ha hecho que esta experiencia sea inolvidable.

# Opinión del tutor

El trabajo *Autómata Celular para la simulación del crecimiento de un tumor en varias regiones del cuerpo humano* presentado por el estudiante Carlos Carret Miranda constituye un resultado notable en el campo de la biomedicina, bioinformática, biomecánica. En este trabajo de diploma se presenta una metodología para implementar una herramienta a través de un autómata celular que simule el surgimiento, desarrollo y metástasis de un tumor originado en el tejido epitelial de los órganos, así como su interacción con el sistema inmune y la influencia de diversos factores internos y externos en su evolución. La técnica de Marching Cubes se utiliza para la renderización en 3D, proporcionando una visualización detallada y precisa de los tumores. La visualización resultante puede proporcionar una comprensión valiosa de cómo se desarrolla y propaga el cáncer, lo que puede ser esencial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos. Al visualizar el crecimiento del tumor en tres dimensiones, los médicos y científicos pueden obtener una mejor comprensión de la evolución del tumor y cómo puede afectar a los tejidos circundantes. Esta información puede ser crucial para el desarrollo de terapias y tratamientos. Resulta importante, la necesidad de diseñar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer a partir de alcanzar un entendimiento más profundo de los procesos biológicos. Luego, la concepción de un modelo de autómatas celulares que presente de forma integral las etapas avascular y vascular, así como los procesos de invasión, migración y metástasis permitirá proporcionar una visión más precisa del cáncer y con esto personalizar el tratamiento de cada paciente. Para la implementación de este marco de trabajo, el diplomante debió asimilar un volumen considerable de información, de disímiles campos, entre ellos el referente a la conformación e implementación del autómata celular y su aplicación en la biomedicina, en particular, en la evolución de los tumores. El trabajo escrito presenta una estructura clara y organizada que permite fácil comprensión de los contenidos incluidos. Además de presentar los resultados obtenidos en su trabajo, el diplomante presenta elementos técnicos acerca del autómata celular, otros elementos referentes a la programación como un grupo de técnicas y algoritmos tanto de las ramas de computación como del campo de la biomedicina, los cuales utiliza en el desarrollo de su trabajo, lo cual hacen del documento escrito un buen material de referencia para los futuros trabajos relacionados con el tema. El diplomante ha tra-

bajado con gran dedicación durante toda su trayectoria, lo caracterizan su constancia y dedicación al trabajo de investigación. Es un excelente estudiante con gran pasión por la investigación. Debe destacarse que tuvo que asimilar en un período muy corto todo un número de conceptos, definiciones, referentes a temas de la tesis, manejar una bibliografía compleja. Además, fue capaz de manera convincente y resuelta de enfrentar las dificultades con independencia, de manera creativa. Por todo lo antes expuesto, le propongo al tribunal la evaluación del presente trabajo de excelente y que le sea concedido a Carlos Carret Miranda el título de licenciado en Ciencia de la Computación.

# Resumen

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células anormales en el cuerpo. Es una enfermedad compleja y multifacética que ha desafiado a los investigadores y médicos durante décadas. La capacidad de visualizar y entender el crecimiento de los tumores puede proporcionar información valiosa sobre cómo se desarrolla y se propaga el cáncer, lo cual puede llevar a mejoras significativas en el diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer. La herramienta que se está desarrollando es un paso importante en este sentido. Permite la visualización detallada del crecimiento del tumor en diferentes partes del cuerpo humano, lo cual puede proporcionar información valiosa sobre cómo se desarrolla y se propaga el cáncer. Además, su capacidad para simular el crecimiento del tumor en diferentes regiones significa que puede ser utilizada para estudiar una amplia gama de tipos de cáncer. Se utiliza un autómata celular y una red de mundo pequeño para crear conexiones entre las células, lo que permite una representación más precisa de la estructura de los órganos y los tumores. Además, permite la carga de configuraciones y parámetros desde archivos externos, lo que proporciona una gran flexibilidad y permite que la simulación se adapte a las necesidades específicas de cada caso. Para la renderización 3D, se utiliza la técnica de *Marching Cubes*, que permite una representación tridimensional detallada y precisa de los tumores. El objetivo es implementar un dispositivo a través de un autómata celular que simule la aparición, desarrollo y metástasis de un tumor que origina del tejido epitelial de los órganos, así como la interacción del sistema inmunológico con él y la influencia de muchos factores internos y externos en su evolución; con el fin de obtener resultados similares a los obtenidos en la literatura, para que nuestro autómata pueda ser útil en el seguimiento del desarrollo de un tumor en la vida real.

# Abstract

Cancer is a disease characterized by the uncontrolled growth of abnormal cells in the body. It is a complex and multifaceted disease that has challenged researchers and doctors for decades. The ability to visualize and understand the growth of tumors can provide valuable insight into how cancer develops and spreads, which can lead to significant improvements in cancer diagnosis, treatment, and prevention. The tool being developed is an important step in this regard. It allows for detailed visualization of tumor growth in different parts of the human body, which can provide valuable insight into how cancer develops and spreads. Furthermore, its ability to simulate tumor growth in different regions means it can be used to study a wide range of cancer types. A cellular automaton and a small-world network are used to create connections between cells, allowing for a more accurate representation of the structure of organs and tumors. Additionally, it allows for loading configurations and parameters from external files, which provides great flexibility and allows the simulation to be adapted to the specific needs of each case. For 3D rendering, the Marching Cubes technique is used, which allows for a detailed and accurate three-dimensional representation of tumors. The goal is to implement a device through a cellular automaton that simulates the emergence, development, and metastasis of a tumor originating from the epithelial tissue of organs, as well as the interaction of the immune system with it and the influence of many internal and external factors on its evolution. The aim is to obtain results similar to those obtained in the literature, so that our automaton could be useful in tracking the development of a tumor in real life.

# Introducción

El cáncer es una enfermedad compleja que ha sido estudiada durante siglos, causada por los cambios en los genes que controlan el funcionamiento de las células, en especial, como se forman y multiplican. Está fuertemente influenciada por factores genéticos, ambientales y evolutivos. Algunas células del organismo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo [1]. La malignidad y alcance de los daños que puede provocar es variable y depende de la velocidad de crecimiento de las células oncológicas, la capacidad de estas últimas de propagarse a otros tejidos y la posibilidad de reaparecer una vez que son removidas quirúrgicamente. Muchos investigadores han ido desarrollando modelos para describir y entender el crecimiento tumoral, los cuales han variado desde el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias hasta el uso de autómatas celulares. A pesar de estos avances todavía hay aspectos del crecimiento tumoral que no se comprenden completamente, como la interacción entre las células cancerígenas y el sistema circulatorio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona datos sobre el impacto del cáncer a nivel mundial, el cual es una de las principales causas de muerte en todo el mundo [2], y aún se desconoce una cura para el mismo. Un artículo publicado en PubMed [3] proporciona una actualización de la carga global de este fenómeno utilizando las estimaciones GLOBOCAN 2020 de incidencia y mortalidad producidas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. A nivel mundial se estimaron 19.3 millones de nuevos casos (18.1 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y casi 10 millones de muertes en 2020 [3].

Según un estudio publicado en el National Center for Biotechnology Information (NCBI) el cáncer es la segunda causa de muerte en Cuba, representando el 25% de todas las muertes. En 2015, Cuba reportó 44,454 nuevos casos de cáncer, con una tasa de incidencia bruta de 425.6 casos por cada 100,000 habitantes hombres y 366.7 en mujeres [4]. Desde 1992 Cuba ha tenido un Programa Nacional de Cáncer, dirigido por el Ministerio de Salud, que coordina todos los componentes del control del mismo, incluyendo la comunicación, la participación de los individuos, la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento. También supervisa la gestión de recursos y la política de investigación [4]. Debido a estos motivos se hace necesaria alguna herramienta que contribuya al entendimiento de esta enfermedad.



Los avances recientes en el tratamiento del cáncer han llevado a la introducción de terapias más precisas y menos invasivas. Entre estas terapias innovadoras, la terapia dirigida y la inmunoterapia han surgido como las metodologías más prometedoras. La terapia dirigida interfiere con las moléculas específicas que ayudan al crecimiento y la proliferación de las células cancerosas. Por ejemplo, la quercetina, un flavonoide polifenólico, ha demostrado ser efectiva para tratar varios tumores al interferir con muchas vías de señalización [3]. Por otro lado la inmunoterapia busca potenciar la respuesta del sistema inmune del propio cuerpo para combatir enfermedades. Actualmente se están realizando numerosos ensayos clínicos para investigar nuevas estrategias de terapia génica para el cáncer, incluyendo la expresión de genes proapoptóticos y quimiosensibilizadores, también el silenciamiento dirigido de oncogenes [5].

La modelación matemática, física y computacional de fenómenos biológicos se ha convertido en una herramienta esencial para la investigación científica en el siglo XXI. Ha tenido un impacto significativo en la forma en que abordamos y entendemos los problemas del mundo real. Tiene un amplio empleo en variedad de campos, como la medicina, ingeniería y economía; además ha permitido tanto a científicos como a médicos entender y predecir el comportamiento de enfermedades como el cáncer, lo que ha llevado a avances significativos en el tratamiento y prevención de esta enfermedad.

En los últimos años numerosos investigadores han explotado las facilidades que ofrecen los autómatas celulares para razonar en términos de individuos dado que en este marco la población y el tiempo son variables discretas. La dinámica de un autómata celular depende de un conjunto de estados que toman las células de la población y una función de transición que expresa los cambios que ocurren entre dichos estados [6]. Luego, se pueden representar estos estados de las células como un conjunto de celdas, las cuales se agrupan para formar una rejilla, que puede ser de una línea, un plano de 2 dimensiones o un espacio  $n$ -dimensional. Los autómatas celulares han demostrado ser herramientas útiles en diversas aplicaciones ya que pueden utilizarse para simular la dinámica de las células en un tejido biológico o para modelar la propagación de una enfermedad en una población. Gracias a su capacidad para representar interacciones locales y cambios de estado en pasos discretos los autómatas celulares son capaces de capturar la dinámica compleja de estos sistemas biológicos con un alto grado de realismo. Además, se pueden utilizar para simular la respuesta de un sistema biológico a diferentes terapias, como la quimioterapia o la radioterapia.

Existen otras áreas de gran interés que proveen otros enfoques para tratar el crecimiento tumoral, entre estas se encuentra el área de modelación de variables continuas, sobresaliendo la mecánica de medios continuos (de ahora en adelante MMC). En este, el comportamiento de un material se rige por medio de ecuaciones constitutivas que caracterizan las propiedades de dicho material, y leyes de balance entre las que se encuentran la ley de balance de masa y de energía [6]. La evolución del tumor se

deriva de las ecuaciones de balance y de principios de conservación suplementados con leyes de difusión con el objetivo de describir la evolución de los nutrientes que el tumor recibe para su desarrollo [7]. Algunos de los trabajos de estudios que se basan en MMC ([8] y [9]) consideran que todas las células del organismo poseen una tensión ideal y si en algún momento esta varía existen mecanismos para devolverla a su estado ideal. Esta hipótesis tiene su base en los mecanismos de homeostásis del organismo, que consiste en la capacidad del mismo para mantener una condición interna estable. Por tanto, la aparición de un tumor se interpreta como una falla en los mecanismos que hacen que la célula, y por extensión el tejido, recuperen la tensión ideal [10].

La técnica de Marching Cubes [11] se utiliza para la renderización en tres dimensiones(3D), proporcionando una visualización detallada y precisa de los tumores. La visualización resultante puede proporcionar una comprensión valiosa de cómo se desarrolla y propaga el cáncer, lo que puede ser esencial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos. Al visualizar el crecimiento del tumor en 3D, los médicos y científicos pueden obtener una mejor comprensión de la evolución del tumor y cómo puede afectar a los tejidos circundantes. Esta información puede ser crucial para el desarrollo de terapias y tratamientos.

**Problema científico:** La necesidad de diseñar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer a partir de alcanzar un entendimiento más profundo de los procesos biológicos.

**Hipótesis:** La concepción de un modelo de autómatas celulares que presente de forma integral las etapas avascular y vascular, así como los procesos de invasión, migración y metástasis permitirá proporcionar una visión más precisa del cáncer y con esto personalizar el tratamiento de cada paciente.

## 0.1. Objetivos y contribuciones

El objetivo general de este trabajo es implementar una herramienta a través de un autómata celular que simule el surgimiento, desarrollo y metástasis de un tumor originado en el tejido epitelial de los órganos, así como su interacción con el sistema inmune y la influencia de diversos factores internos y externos en su evolución. Se enumeran a continuación los objetivos específicos de este trabajo:

- Definir una red de mundo pequeño mediante el modelo Watts-Strogatz.
- Definir el conjunto de células y la función de vecindad del autómata a partir de la red creada haciendo uso de conexiones entre las células.
- Definir un conjunto de estados para las células del autómata que permitan representar las distintas entidades biológicas que se tienen en cuenta en el modelo,

entre las cuales están presentes las células normales, cancerígenas y las inmunológicas.

- Definir una función de transición que, siguiendo ciertas reglas, permita describir: la evolución tumoral durante las etapas de su desarrollo, como afecta el tumor a los tejidos sanos, la interacción del tumor con el sistema inmunológico, la migración de células cancerígenas a través de los tejidos sanos y, finalmente, la metástasis.
- Comparar los resultados obtenidos con datos experimentales encontrados en la literatura.
- Representar gráficamente los procesos presentes en la simulación.
- Desarrollar un modelo dinámico en cuanto a los parámetros y factores que influyen en la simulación para obtener resultados más realistas.
- Implementar algoritmos eficientes para procesar grandes cantidades de células y sus conexiones.

# Capítulo 1

## Estado del Arte

En el ámbito de la investigación sobre el crecimiento tumoral y la simulación de procesos biológicos, se han desarrollado diversas aproximaciones y modelos matemáticos que buscan comprender y representar con precisión la dinámica de las células en tejidos cancerosos. A continuación, se revisa el estado actual del arte en cuanto a modelos y técnicas utilizadas en este campo.

### 1.1. Modelos clásicos de crecimiento tumoral

Históricamente, diversos modelos clásicos han sido propuestos para describir el crecimiento tumoral. Entre ellos se destacan el modelo de crecimiento exponencial de Malthus, la ley de crecimiento de Gompertz y el modelo logístico de Verhulst [6]. Estos modelos han sido ampliamente estudiados y han servido como base para comprender el comportamiento básico de las poblaciones celulares en tumores.

#### 1.1.1. Ley de Malthus

Uno de los más comunes experimentos en microbiología consiste en analizar el crecimiento de microorganismos unicelulares bajo ciertas condiciones, a lo largo de varios días. Se coloca una cantidad inicial de microorganismos dentro de un tubo de ensaye que contiene nutrientes. Después de este proceso de inoculación, a la colonia se le mantiene en condiciones que favorecen su crecimiento. Las bacterias se reproducen exitosamente al dividirse sustancialmente, tanto que su tamaño resulta incrementado radicalmente.

Consideremos a  $N(t)$  la densidad de bacterias observada en el tiempo  $t$ . Si pudiéramos observar las divisiones celulares durante un determinado período de tiempo, nos percataríamos que se obtienen  $k$  nuevas células. Así,  $k$  es la razón de reproducción

por unidad de tiempo. Si despreciamos la muerte celular que pudiera ocurrir en la colonia, obtenemos la relación fundamental de la densidad de bacterias dada por:

$$\frac{dN}{dt} = kN, \quad (1.1)$$

esta ecuación es conocida como Ley de Malthus, cuya solución está dada por:

$$N(t) = N_0 e^{kt}, \quad (1.2)$$

donde  $N_0$  es la población inicial de bacterias.

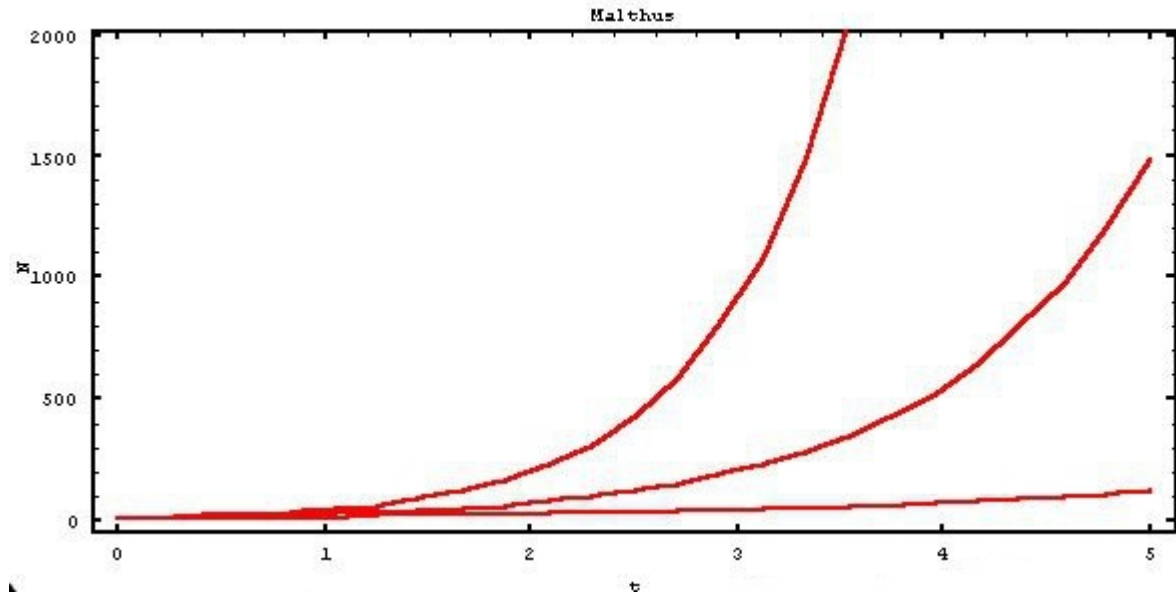


Figura 1.1: La ecuación se basa en la idea de que la tasa de crecimiento de una población es proporcional a su tamaño actual. En otras palabras, cuanto mayor sea la población, más rápido crecerá.

Claramente, este modelo tiene limitaciones insalvables, por lo que en principio no es una buena aproximación a la modelación de neoplasias, donde sí ocurren otros procesos adicionales (muerte, mecanismos de inhibición de crecimiento y propiedades físicas del medio que rodea a las células).

### 1.1.2. Crecimiento logístico

Consideremos la ley de Malthus de la sección anterior. Cabe la posibilidad de que la razón de crecimiento dependa directamente de los recursos disponibles de la

población. Supongamos que la razón  $k$  de reproducción es simplemente proporcional a la concentración de nutriente  $C$ , esto es:

$$K(C) = kC \quad (1.3)$$

Supongamos también que unidades de nutriente son consumidas produciendo una unidad de incremento en la colonia. Esto implica que el crecimiento de bacterias y el consumo de nutrientes pueden ser descritos mediante las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= kN = kCN \\ \frac{dC}{dt} &= -\alpha N = -\alpha kCN \end{aligned} \quad (1.4)$$

Tal sistema se resuelve de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= -\alpha \frac{dN}{dt} \\ C(t) &= -\alpha N(t) + C_0 \end{aligned} \quad (1.5)$$

$C_0 = C(0) + \alpha N(0)$  es una constante. Si la población es inicialmente muy pequeña  $C_0$  es aproximadamente igual a la cantidad de nutrientes en el tubo de ensayo. Substituyendo en relación de (1) obtenemos:

$$\frac{dN}{dt} = k(C_0 - \alpha N)N \quad (1.6)$$

Este tipo de ley de crecimiento se conoce como crecimiento logístico. Comúnmente aparece en la forma:

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{B}\right) \quad (1.7)$$

La solución de la anterior ecuación es:

$$N(t) = \frac{N_0 B}{(N_0 + (B - N_0)e^{-rt})} \quad (1.8)$$

### 1.1.3. Ley de Gompertz

La ley de Gompertz, es una de las principales leyes en la modelación de tumores sólidos y considera otras de las características de la tumoración:

- el problema de las geometrías complicadas

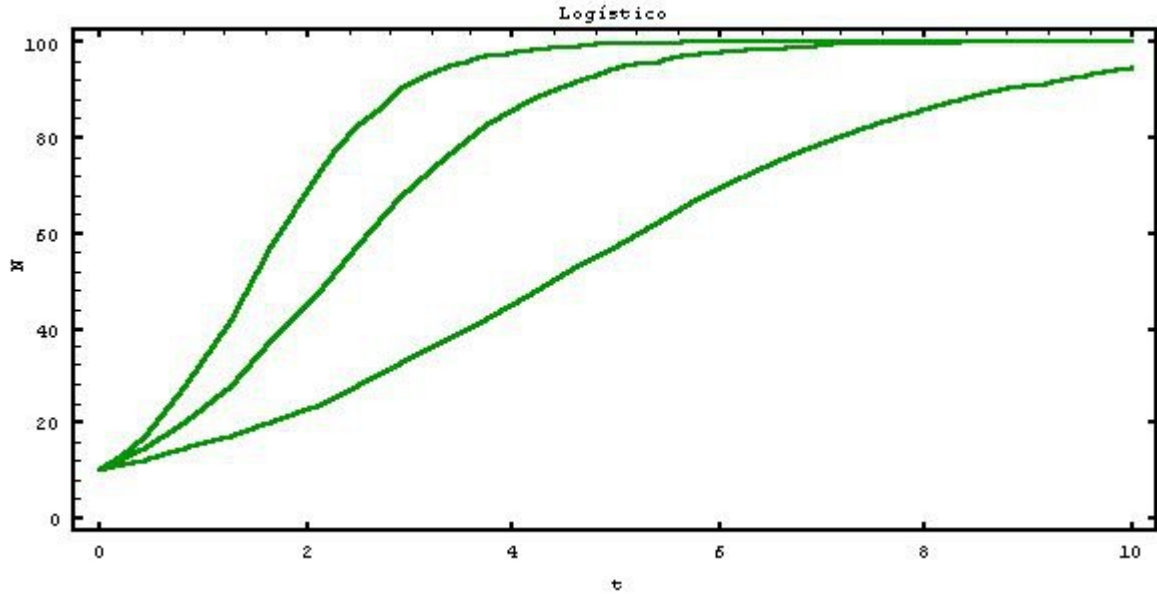


Figura 1.2: Curva de crecimiento de Ley de Crecimiento Logístico

- las células en el interior de un tumor no tienen acceso a nutrientes y oxígeno.

Estas se consideran en este modelo suponiendo que la razón de crecimiento declina tanto como la masa celular crece. Este modelo surge porque en muchos de los casos, el crecimiento puede ser verdaderamente complejo por lo que resultaría difícil predecir estados posteriores del crecimiento contando solo con pocas observaciones puntuales. La ley de Gompertz permite predicciones más o menos exactas, basadas en el sistema de ecuaciones diferenciales siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= k_1 N G \\ \frac{dG}{dt} &= -k_2 G,\end{aligned}\tag{1.9}$$

donde  $k_1 \geq 0, k_2$  son constantes,  $N(t)$  es el volúmen del tumor al tiempo  $t$  y  $G(t)$  es una función enteramente descrita por la segunda ecuación. La expresión  $k_2 G$  puede pensarse como la fracción de  $N(t)$  que se duplica en tamaño durante el instante  $dt$ . Lo que distingue a este modelo es que considera un mecanismo interno de autoinhibición que se intensifica tanto como se incrementa el crecimiento, resultando en un crecimiento exponencial de decrecimiento que alcanza un límite asintótico en el tamaño del tumor. La solución de 1.9 es escrito en la forma:

$$N(t) = N(0)e^{\left(\frac{k_1}{k_2}\right)G(0)(1-e^{-k_2 t})}\tag{1.10}$$

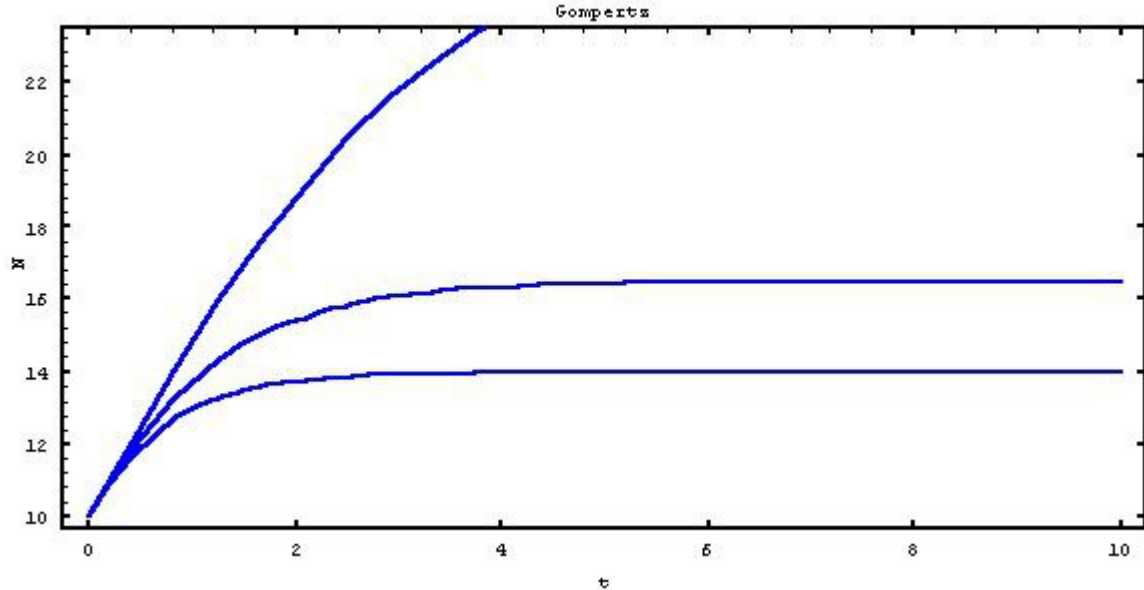


Figura 1.3: Curva de crecimiento de Ley de Gompertz

#### 1.1.4. Modelo logístico de Verhulst

La ecuación Verhulst fue publicada por primera vez por Pierre François Verhulst en 1838 después de haber leído el *Ensayo sobre el principio de población* de Thomas Malthus.

Verhulst derivó su ecuación logística para describir el crecimiento auto-limitado de una población biológica.

El crecimiento logístico está relacionado con el crecimiento exponencial, de hecho para pequeños valores de la magnitud que presenta el crecimiento logístico se asemeja mucho al crecimiento exponencial. Sin embargo, a partir de un cierto punto el crecimiento se ralentiza, eso hace que la curva pueda representar adecuadamente la propagación de rumores, la extensión de una innovación tecnológica o una epidemia: al principio estas se propagan rápidamente, cada “infectado” o “afectado” por la innovación es susceptible de traspasar el “contagio” a otro individuo que tenga contacto con él, pero cuando el número de “infectados” crece es más difícil encontrar una persona que previamente no haya estado en contacto con la enfermedad o innovación.

Esta típica aplicación de la ecuación logística es un modelo común del crecimiento poblacional según el cual:

- la tasa de reproducción es proporcional a la población existente.
- la tasa de reproducción es proporcional a la cantidad de recursos disponibles.



El segundo término modela la competición por los recursos disponibles, que tiende a limitar el crecimiento poblacional.

Si  $P$  representa el tamaño de la población y  $t$  representa el tiempo, este modelo queda formalizado por la ecuación diferencial:

$$\frac{dP}{dt} = rP\left(1 - \frac{P}{K}\right) \quad (1.11)$$

donde la constante  $r$  define la tasa de crecimiento y  $K$  es la capacidad de persistencia. La solución general a 1.11 es una función logística. Con una población inicial  $P_0$ :

$$P(t) = \frac{KP_0e^{rt}}{K + P_0(e^{rt} - 1)} \quad (1.12)$$

donde

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = K \quad (1.13)$$

Investigaciones como las de [12] comparan y relacionan estos modelos clásicos utilizando datos provenientes de sistemas de cultivo de esferoides tumorales multicelulares (MTS). Este tipo de estudios establece la relevancia y limitaciones de estos enfoques tradicionales.

## 1.2. Enfoques basados en autómatas celulares

Un autómata celular es un sistema dinámico discreto gobernado por reglas simples deterministas. En él se considera al espacio y al tiempo de manera discreta. El autómata consiste en una red uniforme y regular, cuyas posiciones se denominan sitio o “célula”. Los primeros autómatas [6], desarrollados por Von Neumann, datan de 1947. Dűchiting y colaboradores proponen los primeros modelos computacionales basados en autómatas celulares aplicados a MTS. Estos autores modelan el crecimiento de un esferoide tumoral a partir de la proliferación de las células tumorales individuales que lo constituyen.

Un autómata celular se define a partir de una matriz ( $n$  dimensional), la asignación de un conjunto de estados iniciales a cada autómata de la matriz, el conjunto de estados posibles de cada autómata, una función de transición que asigna un nuevo estado a un autómata teniendo en cuenta el estado de todos sus vecinos, una función que asigna a cada autómata el conjunto de sus vecinos (función de vecindad), una distribución de probabilidades para cada posición de la matriz y momento determinado, y un conjunto opcional de estados finales. Las posiciones dentro de la estructura regular están definidas por índices sobre los cuales es posible especificar las posiciones permitidas. De manera que las células, localizadas en una red espacial progresarán en su ciclo reproductivo y vital dependiendo de su acceso a los nutrientes. La división de

una célula supondrá la necesidad de ubicarla en una nueva posición, mientras que la muerte de alguna de ellas puede hacerla desaparecer del agregado celular y generar el movimiento de las células que la rodean.

Los autómatas celulares han demostrado ser herramientas poderosas para simular el crecimiento tumoral. Investigadores han utilizado autómatas celulares para modelar diversas etapas del desarrollo tumoral, incluyendo la etapa avascular [[13],[14]], la invasión celular [8], y las interacciones complejas con el entorno [8].

En [9], se presenta un modelo que simula el crecimiento tumoral, considerando las interacciones entre células cancerígenas, células normales y el sistema inmunológico. La flexibilidad de los autómatas celulares permite capturar la dinámica compleja de sistemas biológicos con un alto grado de realismo.

### 1.3. Modelado con mecánica de medios continuos (MMC)

La mecánica de medios continuos (MMC) es la rama de la Mecánica que propone un modelo unificado para sólidos deformables, sólidos rígidos y fluidos (líquidos y gases), basado en la hipótesis fundamental de la continuidad del medio: se supone la materia distribuida de forma continua en cualquier porción de volumen que se considere. El término medio continuo se usa tanto para designar un modelo matemático, así como cualquier porción de material cuyo comportamiento se puede describir adecuadamente por ese modelo.

El enfoque de MMC ha sido utilizado para modelar el crecimiento tumoral desde una perspectiva de variables continuas. En [15] se presenta un modelo que utiliza ecuaciones constitutivas y leyes de balance para describir la evolución del tumor en términos de masa y energía. Este enfoque proporciona una representación detallada de los procesos físicos involucrados en el desarrollo tumoral.

Otros estudios, como los de [16] y [17], han considerado la tensión ideal en todas las células del organismo, proponiendo que la aparición de un tumor se interpreta como una falla en los mecanismos de homeostasis.

### 1.4. Avances recientes y terapias innovadoras

En la actualidad, los avances en el tratamiento del cáncer han introducido terapias más precisas y menos invasivas. La terapia dirigida, que interfiere con moléculas específicas que promueven el crecimiento canceroso, y la inmunoterapia, que potencia la respuesta inmune del cuerpo, se presentan como metodologías prometedoras [3][5].

Algunos de los avances más prometedores:

- **La terapia celular personalizada o terapia dirigida** es un enfoque innovador para tratar el cáncer que utiliza células inmunitarias del propio paciente para combatir la enfermedad. Los médicos extraen células inmunitarias, las cultivan en el laboratorio y luego las modifican para que sean más efectivas contra el cáncer. Luego, estas células modificadas se infunden de nuevo en el paciente para ayudar a combatirlo. Hasta ahora muy pocas personas han sido tratadas con este tipo de medicamentos, pero sus avances recientes muestran que podría sustituir algunos de los tratamientos que se utilizan ahora, como la cirugía, quimioterapia, radioterapia o terapia hormonal.
- **La terapia génica** es un enfoque relativamente nuevo en la investigación que utiliza la manipulación genética para tratar el cáncer. En este enfoque, los médicos insertan material genético en células para corregir mutaciones que lo causan. También se puede usar para enseñar al sistema inmunitario a reconocer y atacar células cancerígenas o viceversa, además de proteger las células sanas. Esto puede ayudar a prevenir la progresión del cáncer y mejorar el pronóstico del paciente.
- **La radioterapia de haz estrecho** es una forma avanzada de radioterapia que utiliza tecnología sofisticada para dirigir un haz de radiación con mayor precisión a las áreas afectadas. Esto permite a los médicos tratar el cáncer con una dosis más alta de radiación, lo que puede mejorar los resultados del tratamiento y también reducir el número de sesiones necesarias o la longitud del tratamiento.
- **Las vacunas terapéuticas** son una de los más recientes descubrimientos en el campo de esta enfermedad, que utiliza las propias defensas del sistema inmunológico del cuerpo para combatir la enfermedad. Los médicos crean una vacuna personalizada para cada paciente que ayuda a estimular el sistema inmunológico para combatir el cáncer. Pero en el caso del cáncer, a diferencia de las bacterias y virus, sus células se parecen más a nuestras células sanas y normales, por lo que es más complicado generar vacunas eficaces. Además, cada tumor es en cierto modo único y requiere sus propios antígenos distintivos. En lo que también ha habido un avance importante en los últimos años son las vacunas preventivas, que han sido recientemente aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos(FDA) de los EE. UU.

La investigación se centra en estrategias terapéuticas más efectivas, incluyendo la expresión de genes proapoptóticos y quimiosensibilizadores, así como el silenciamiento dirigido de oncogenes [5].

## 1.5. Visualización tridimensional y técnicas de Renderización

La representación visual tridimensional del crecimiento tumoral es esencial para comprender cómo afecta a los tejidos circundantes. La técnica de Marching Cubes [11] se ha utilizado para la renderización en 3D de tumores, proporcionando visualizaciones detalladas. La visualización tridimensional es crucial para médicos y científicos, ya que permite una mejor comprensión de la evolución del tumor y su impacto en el entorno.

## 1.6. Contribuciones de la investigación propuesta

La investigación propuesta busca avanzar en la simulación integral del crecimiento tumoral, abordando tanto las etapas avascular como vascular, así como procesos de invasión, migración y metástasis. La implementación de un autómata celular basado en una red de mundo pequeño [10] aporta flexibilidad y adaptabilidad a la simulación.

El enfoque dinámico de parámetros y factores en la simulación, junto con algoritmos eficientes para el procesamiento de grandes cantidades de células, constituyen contribuciones significativas. La visualización tridimensional mediante la técnica de Marching Cubes proporcionará una comprensión detallada del crecimiento tumoral, crucial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos.

En resumen, el estado del arte en este campo refleja una combinación de enfoques clásicos y contemporáneos, destacando la importancia de modelos como los autómatas celulares y la visualización tridimensional para comprender y abordar el crecimiento tumoral desde diversas perspectivas. La investigación propuesta se posiciona como un avance significativo al integrar estos enfoques y contribuir con herramientas más flexibles y efectivas para la simulación y visualización del desarrollo tumoral.

# Capítulo 2

## Bases biológicas del cáncer

La neoplasia (en griego, “nuevo crecimiento”) es el proceso de proliferación descontrolada de células en un tejido, el cual por sus características histológicas o inclusive genéticas, puede ser benigno o maligno. El término tumor, que en un principio se aplicó a la tumefacción causada por la inflamación, actualmente se equipara al de neoplasia [18]. El conjunto de mutaciones sufridas por las células pertenecientes a la neoplasia determinan el estado del desarrollo de la enfermedad y la transición entre sus etapas ocurre cuando dichas células adquieren mutaciones específicas que le hacen ganar malignidad. Es decir, el desarrollo tumoral está sujeto a la obtención de dichas mutaciones por las células que lo conforman. En esta sección se caracterizan las etapas del desarrollo del cáncer a partir del proceso de acumulación de mutaciones de las células cancerígenas y las capacidades que adquieren [6].

### 2.1. La célula cancerígena

Las células cancerígenas se comportan de forma distinta a las células normales. En la mayoría de los casos el cáncer se produce por la aparición de mutaciones genéticas (en la secuencia de ADN) o epigenéticas (en mecanismos que influyen en la regulación de los genes sin afectar a la secuencia de ADN) en genes de susceptibilidad al cáncer. Las mutaciones en el código genético traen como consecuencia defectos en la regulación del ciclo vital de la célula, que interrumpen su proliferación normal. Pero no se trata de cualquier tipo de mutación, sino de mutaciones específicas: unas que llevan a que las células pierdan el control del ciclo celular y puedan empezar a ganar características biológicas que favorezcan su supervivencia. Entre estas características destacan:

- La capacidad energética para mantener una proliferación continuada: Las células tumorales son células con grandes requerimientos energéticos así que deben

adaptarse a obtener energía de donde puedan. Pueden incluso reprogramar su metabolismo, si es necesario, para adaptarse a sus nuevas necesidades.

- La evasión de las señales para suprimir el crecimiento: Las células tumorales no respetan los semáforos celulares que indican que es el momento de detener el crecimiento.
- Capacidad para evadir la muerte celular programada (apoptosis) y no verse afectadas por las múltiples divisiones. Normalmente, las células tienen una suerte de “obsolescencia programada”, un número límite de divisiones que pueden tolerar antes de que se produzcan alteraciones en sus cromosomas. Cuando llega ese momento y en otras situaciones de estrés, las células activan programas de muerte celular programada como medida de control para evitar que la acumulación de daños pueda repercutir en el funcionamiento o generar problemas a otras células. Las células del cáncer consiguen evitar esos programas y se adaptan a las múltiples divisiones.
- Capacidad para inducir la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis), por donde pueden obtener nutrientes o establecer vías para invadir otros tejidos e iniciar lo que se conoce como metástasis.
- Evasión de la acción del sistema inmunitario, algo esencial para no ser reconocidas como perjudiciales (son células sin control) y ser eliminadas.
- Inmortalidad replicativa y la capacidad de esparcirse a otras localizaciones (metástasis) [19].

La obtención de estas mutaciones distintivas es un proceso continuo, consecuencia de una acumulación de errores en el código genético que ocurre en la célula cancerígena [[20], [21]]. La primera célula cancerígena no surge cuando aparece una sola mutación, sino cuando este proceso de acumulación crea una célula que contiene todas las mutaciones que caracterizan al cáncer. Un grupo importante de estas mutaciones son las relacionadas con los genes que mantienen la estabilidad genómica. Si los genes que codifican las proteínas encargadas de reparar el código genético y llevar a cabo varias funciones de mantenimiento del genoma son afectados por una mutación, haciendo que pierdan en alguna medida su correcto funcionamiento, otras mutaciones pueden acumularse mucho más rápido [18]. Un ejemplo de este proceso de acumulación se aprecia en la figura (Fig.2.1).

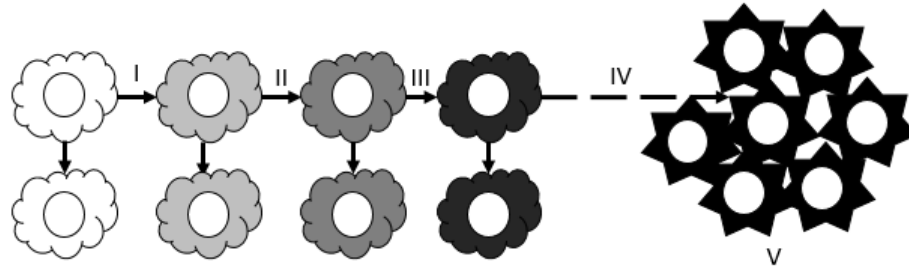


Figura 2.1: Proceso de acumulación de mutaciones que provocan la aparición del cáncer [18]. Las mutaciones sufridas por las poblaciones de células y sus descendientes son las siguientes: aparece una mutación inicial que desactiva un inhibidor del ciclo celular (*I*); la célula mutada continúa su división y un descendiente adquiere una nueva mutación que activa un estimulante del ciclo celular (*II*); el proceso continúa y aparece una célula con una nueva mutación que desactiva un factor de estabilidad genómico (*III*); las mutaciones se acumulan rápidamente por la pérdida de la estabilidad genética hasta que aparece la primera célula cancerígena (*IV*); aparece el cáncer como enfermedad por la división descontrolada de estas células altamente mutadas (*V*) [6].

## 2.2. Inmortalidad replicativa

El cáncer es esencialmente una enfermedad de división celular incontrolada. Su desarrollo y progresión suelen estar vinculados a una serie de cambios en la actividad de los reguladores del ciclo celular. Por ejemplo, los inhibidores del ciclo celular evitan que las células se dividan cuando las condiciones no son las adecuadas, por lo que la reducción de la actividad de estos inhibidores puede promover el cáncer. Del mismo modo, los reguladores positivos de la división celular, pueden conducir al cáncer si son demasiado activos. En la mayoría de los casos, estos cambios en la actividad se deben a mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras del ciclo celular [22].

En un cultivo las células normales pueden llevar a cabo una cantidad finita de divisiones antes de que detengan su división completamente, mientras que las células cancerígenas pueden dividirse indefinidamente. Esto ocurre porque las células poseen un número finito de posibles divisiones celulares o potencial replicativo. Una célula humana puede dividirse de 60 a 70 veces como promedio antes de que incurra en un proceso conocido como senescencia. Una célula senescente es viable pero ha perdido su capacidad de dividirse.

El mecanismo que se encarga de la senescencia es un contador que controla la cantidad finita de divisiones celulares y se encuentra en los extremos de todos los cromosomas del cuerpo humano: los telómeros. Los telómeros son secuencias de material

genético que no codifican ninguna proteína por lo que se conoce como secuencias basura. No obstante, juegan un papel fundamental en la protección de los cromosomas. Su importancia radica en un problema único presente en la replicación del código genético durante la división celular. Después de cada ronda de replicación del código genético se pierde una corta secuencia del telómero en los extremos de cada cromosoma. Como resultado de la degradación de los telómeros los cromosomas se hacen más cortos. Los ciclos sucesivos de replicación traen como consecuencia una erosión continua de los telómeros hasta el punto en que comienzan a causar problemas en el código genético tales como cambios genéticos, errores de escritura y muerte celular. Por tanto, una célula normal posee un ciclo vital finito, dictado por la longitud de sus telómeros (Fig.2.2) [[18], [23], [21]]

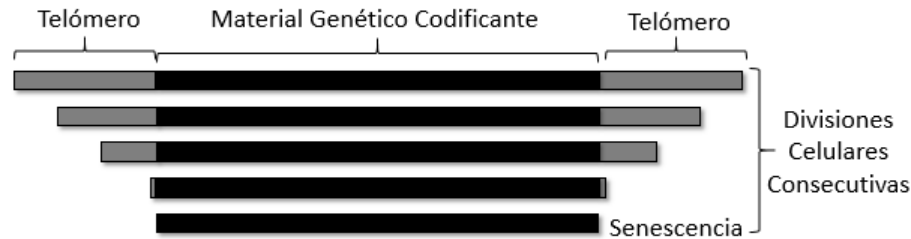


Figura 2.2: Proceso de degradación de los telómeros de una célula a medida que ocurren divisiones celulares consecutivas hasta alcanzar el estado de senescencia [6].

Las células cancerígenas por otra parte, mantienen la longitud de sus telómeros sin la pérdida de material genético codificante. La principal estrategia utilizada para mantener la longitud de los telómeros es mediante la activación de una enzima llamada telomerasa. El 85-90% de todas las formas de cáncer presentan la activación de telomerasa. La telomerasa mantiene la longitud de los telómeros por encima del umbral crítico, previniendo la erosión y habilitando un potencial replicativo ilimitado [[18], [23], [21]]. La evidencia listada sugiere que la senescencia es un mecanismo de protección utilizado por las células para entrar en una fase inactiva que detiene su proliferación. Los tumores evitan la senescencia activando la telomerasa por lo que las estrategias terapéuticas encaminadas a inhibir la telomerasa afectará preferentemente a células cancerígenas y no al correcto funcionamiento del organismo [6].

## 2.3. Oncogenes

Los proto-oncogenes son genes involucrados en el control del crecimiento y la división de las células sanas. Por lo general, los proto-oncogenes contienen la información genética para sintetizar:

- Factores de crecimiento.



- Receptores de factores de crecimiento y hormonas.
- Transductores de señales intracelulares.
- Factores de transcripción nucleares.
- Elementos clave del control del ciclo celular.

La actividad normal de los proto-oncogenes es benigna y no supone ningún riesgo para la salud. Sin embargo, cuando por algún motivo se incrementa la actividad de estos genes, se transforman en oncogenes, que promueven un crecimiento y proliferación celular descontrolados.

Existen diversos factores que pueden provocar la mutación de los proto-oncogenes y, por tanto, su transformación a oncogenes. Algunos de los ejemplos más estudiados son la exposición a radiación y errores en la replicación del ADN durante la división celular [19].

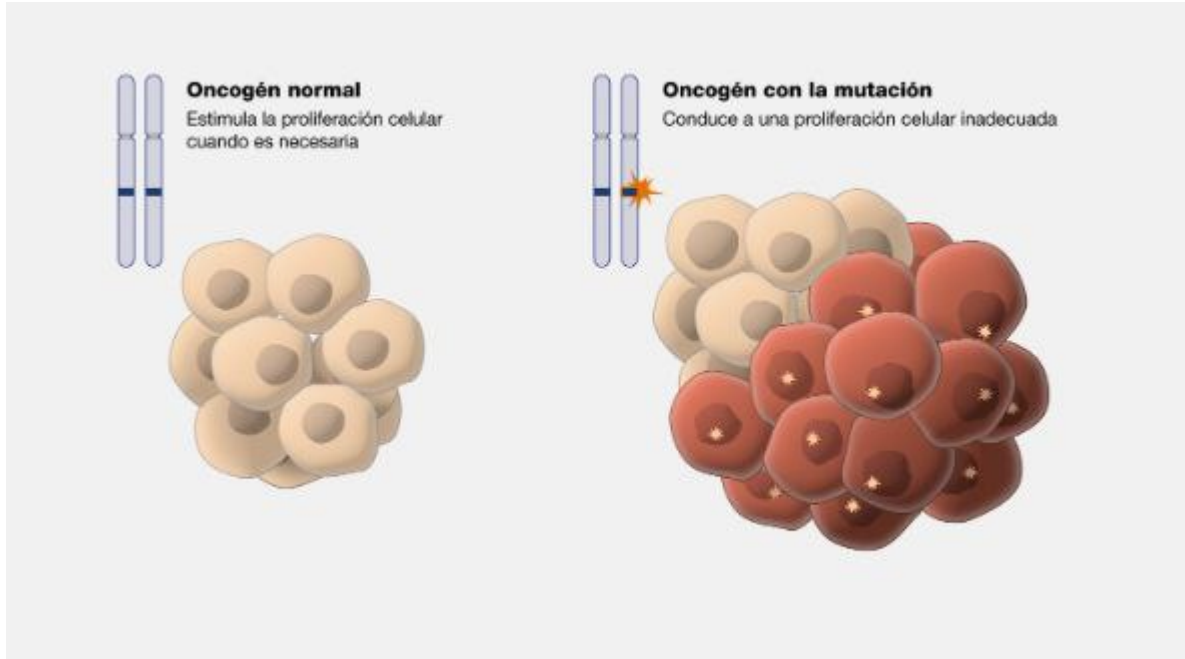


Figura 2.3: A la izquierda, un oncogén normal, que funciona como el pedal del acelerador de un auto, estimulando la proliferación celular solo cuando es necesaria. Este oncogén juega un papel crucial en la regulación de la división celular normal, permitiendo a las células dividirse y multiplicarse de manera controlada y saludable. Por otro lado, a la derecha, encontramos un oncogén con mutación, que se comporta más como un freno defectuoso en un auto estacionado en una colina. Esta mutación causa una proliferación celular descontrolada, llevando a una división celular excesiva y potencialmente cancerosa.

## 2.4. Genes supresores de tumores

El balance entre la proliferación y la inactividad celular es el resultado de una compleja interacción entre los reguladores del ciclo celular: los estimulantes y los inhibidores. Como apreciamos anteriormente, los estimulantes comprenden una variedad de señales y factores de crecimiento que activan la proliferación celular. Sin embargo, los tejidos sanos también están sujetos a señales antiproliferación que son responsables de la inactividad celular, y actúan como frenos a las señales de crecimiento. Los inhibidores pueden estar presentes en la matriz extracelular (de ahora en adelante ECM) y en la superficie celular[[18], [23], [21]]. De forma similar a las señales de crecimiento, las señales que bloquean o suprimen la división celular se reciben a través de receptores en la superficie de la célula y promueven o inhiben la expresión de genes específicos. Los genes que codifican esta clase de proteínas involucradas en

la supresión de la división celular se conocen como genes supresores de tumores [6].

Estos son genes protectores. Normalmente, limitan el crecimiento celular al:

- Monitorear qué tan rápido las células se dividen en células nuevas.
- Reparar el ADN incompatible.
- Controlar cuándo una célula muere.

Cuando un gen supresor de tumor muta, las células crecen descontroladamente. Y, finalmente, pueden formar un tumor.

Los ejemplos de genes supresores de tumores incluyen BRCA1, BRCA2, y p53 o TP53. Las mutaciones de la línea germinal en los genes BRCA1 o BRCA2 aumentan el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama u ovarios hereditario y en el caso de un hombre de desarrollar cáncer de mama o cáncer de próstata hereditario. También aumentan el riesgo de desarrollar cáncer pancreático y melanoma en mujeres y hombres.

El gen con mutación más frecuente en personas con cáncer es p53 o TP53. Más del 50% de los cánceres se producen por un gen p53 faltante o dañado. La mayoría de las mutaciones del gen p53 son adquiridas. Las mutaciones de la línea germinal p53 son raras, pero los pacientes portadores están en mayor riesgo de desarrollar muchos tipos diferentes de cáncer [19].

## 2.5. Apoptosis

En un tejido normal existe un balance entre la producción de células nuevas mediante la división celular y la pérdida de las mismas a través de la muerte programada. Las células viejas sufren daños con el tiempo, por lo cual se desechan. Este es un método vital de renovación. Por ejemplo, las células muertas de la piel se desprenden del cuerpo y las células que recubren el tracto digestivo se sustituyen al morir. Al igual que la división celular, la muerte celular también es un proceso bastante regulado. La muerte celular ocurre mediante un proceso programado conocido como la apoptosis. La apoptosis es el equivalente celular de un botón de “auto destrucción”.

Es un proceso bien organizado en el cual el genoma de la célula se destruye, y como resultado, la célula se fragmenta; enseguida, otro tipo de célula llamada fagocito recoge y se deshace de estos fragmentos celulares. Además de eliminar a estas células deficientes y potencialmente dañinas, la apoptosis es fundamental para el desarrollo del embrión y de la poda neurológica [24].

La apoptosis se divide en dos fases distintas: la fase de iniciación y la de ejecución. En la fase de iniciación participa una multitud de proteínas, por lo cual el proceso es bastante complejo. Esta fase entra en curso cuando la célula experimenta presión, ya

sea desde el exterior de la célula (extracelular) o de su interior (intracelular). Algunos ejemplos de señales extracelulares que desencadenan la apoptosis incluyen a la pérdida de factores de crecimiento, una reducción en los niveles de oxígeno (hipoxia) y la radiación. Las señales intracelulares pueden manifestarse como una serie de daños en el ADN, el deterioro provocado por la quimioterapia, telómeros deficientes e infecciones virales. La fase de iniciación induce la fase de ejecución. La fase de ejecución requiere la activación de enzimas especializadas (caspasas y otras) que directamente causan la muerte celular [24].

La muerte celular programada es parte del desarrollo y crecimiento normales. La homeostasis del tejido es un balance entre las divisiones y muertes celulares, donde la cantidad de células que conforman el tejido se mantiene relativamente constante. Si este equilibrio se perturba puede llevar a que las células se dividan más rápido de lo que mueren, resultando en el desarrollo del cáncer o mueran más rápido de lo que pueden dividirse, resultando en una atrofia del tejido. La desregulación de esta compleja homeostasis del tejido se encuentra implicada en muchas formas de cáncer [6].

Las células cancerígenas pueden afectar los mecanismos de la apoptosis de muchas maneras, pero el método más común involucra mutaciones del gen supresor de tumores p53. La función principal del gen p53 es la de detectar daños en el código genético y determinar el curso de acción. Si el daño es reparable el gen p53 induce labores de reparación en el código genético, pero si el daño es irreparable, entonces es el encargado de enviar una señal para llevar a cabo la apoptosis. Más del 50% de todas las formas de cáncer del ser humano y el 80% de los carcinomas de células escamosas muestran una inactivación de este gen (Fig.2.4). Este es el ejemplo más común, pero en la célula existen una mayor cantidad de mecanismos de detección de señales de muerte celular y ejecución de dicha señal. Es improbable que una forma dada de cáncer haya perdido todos los mecanismos relacionados con la apoptosis. La identificación de los mecanismos que retienen su funcionalidad constituye una vía de combatir la enfermedad mediante el diseño de drogas que tengan como objetivo su activación [[18], [23], [21]].

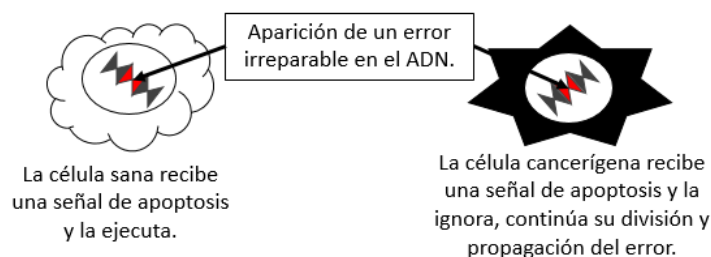


Figura 2.4: Representación del proceso de apoptosis en una célula sana y una cancerígena ante la aparición de un error en el código genético [6].

## 2.6. Angiogénesis

Las células y los tejidos necesitan oxígeno y nutrientes para sobrevivir y proliferar por lo que la mayoría de las células yacen a menos de 0.1mm de un capilar sanguíneo. Bajo la mayoría de las circunstancias las células que conforman el endotelio, tejido que recubre la zona interna de todos los vasos sanguíneos y el corazón, no se dividen ni crecen. Sin embargo, bajo ciertas situaciones como la sanación de una herida, se activa la división de las células endoteliales provocando el crecimiento de nuevos capilares sanguíneos. Este proceso se conoce como angiogénesis o neovascularización.

Los tumores tienen la capacidad de inducir la angiogénesis y constituye un paso fundamental en la transición de un grupo pequeño de células mutadas (*tumor in situ*) en un crecimiento maligno capaz de invadir los tejidos vecinos y órganos distantes. Esta transición puede tomar muchos meses o años, y a menos que se induzca la angiogénesis, los tumores sólidos no crecerán más de 1-2mm. Como ocurre con la mayoría de los mecanismos que mantienen la homeostasis celular, la angiogénesis también comprende un balance entre señales positivas y negativas que estimulan o inhiben este proceso. Se conoce que la habilidad para inducir y mantener la angiogénesis se adquiere en una serie de pasos discretos durante el desarrollo tumoral. Se muestra a continuación una revisión simplificada de este proceso [[18], [23], [21]]:

- El tumor libera factores angiogénicos que se difunden en los tejidos cercanos se acoplan a receptores en las células endoteliales de los vasos sanguíneos preexistentes, provocando su activación.
- Tales interacciones entre las células tumorales y las endoteliales conlleva a la secreción y activación de enzimas que degradan la membrana basal y la matriz extracelular.
- La degradación de la membrana basal permite que las células endoteliales activas migren hacia el tumor.
- Las células endoteliales depositan una nueva membrana basal y secretan factores de crecimiento que atraen a células de soporte de la matriz extracelular para que estabilicen el nuevo vaso sanguíneo.

Sin embargo, todavía no se comprenden por completo los mecanismos que afectan el balance angiogénico a favor del tumor. El escenario más probable es que existan relaciones entre estos mecanismos de balance y otros reguladores de la homeostasis celular. Por ejemplo, el gen supresor de tumores p53 se encuentra estrechamente relacionado con un inhibidor angiogénico. Por tanto, cualquier afectación al normal funcionamiento del gen p53, que es común en el desarrollo tumoral, puede causar una caída en los niveles del inhibidor provocando un desbalance angiogénico [[18], [23], [21]].

La angiogénesis tumoral constituye un blanco irresistible para el desarrollo de terapias que afecten el desarrollo tumoral. En la actualidad los tratamientos anti-angiogénicos constituyen una fracción numerosa de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo para combatir el cáncer.

## 2.7. Metástasis

Los tumores sólidos, bajo condiciones óptimas, pueden invadir los tejidos locales y atravesar el sistema circulatorio para colonizar órganos y tejidos distantes. Estos tumores secundarios son responsables de casi el 90% de las muertes relacionadas con el cáncer. La capacidad de las células tumorales de invadir y colonizar es la sexta marca distintiva del cáncer. Según [[18], [23]], las definiciones de los términos invasión local y metástasis son:

- **Invasión local:** El crecimiento del cáncer se acompaña de una infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido circundante, mostrando un rompimiento de la membrana basal. Además de las metástasis, la capacidad de invasión es el rasgo más fiable para distinguir el cáncer de los tumores benignos.
- **Metástasis:** Se define como la propagación del tumor a sitios físicamente alejados del tumor primario y marca, de un modo inequívoco, dicho tumor como maligno ya que por definición, una neoplasia benigna no metastatiza.

Una vez que un tumor infiltra satisfactoriamente los tejidos vecinos sanos, las células cancerígenas que lo conforman sufren distintas transformaciones que provocan la pérdida de la capacidad de adhesión celular y cambios en la matriz de interacción intercelular [[23], [21]]. La disminución de la adhesión celular permite que ocurran desprendimientos de células cancerígenas pertenecientes al tumor primario. Estas células sufren cambios en la matriz de interacción celular que provocan la expresión de proteínas involucradas en el control de la movilidad, la supresión de reguladores de la migración y la degradación de la ECM y la membrana basal. De esta forma pueden migrar a través del tejido circundante y adaptarse rápidamente para vencer numerosas dificultades que presentan los nuevos entornos [[23], [21]]. Estas células también son la causa fundamental de las recurrencias cuando la masa principal del tumor es removida quirúrgicamente [25].

Las células cancerígenas muestran una variedad de estrategias de migración y pueden alternar entre ellas para hacerle frente a entornos hostiles [[26]]. Los factores determinantes en el proceso de migración son la expresión de mecanismos de unión intercelulares y los cambios de la estructura de las células invasivas. La invasión individual puede ser llevada a cabo por células con estructuras espigadas, elongadas y redondeadas [[26]] que degradan la matriz extracelular y se mueven a través de ella.

La invasión colectiva puede darse en forma de conjuntos migrantes que se desprenden del tumor o formando largas cadenas invasivas que parten desde el mismo [[18], [23], [21]].

Eventualmente las células migrantes entran en contacto con el sistema circulatorio, ya sea con capilares sanguíneos o vasos linfáticos. En este punto pueden penetrar dicho sistema, viajar en su interior hasta encontrar una localización favorable para abandonarlo y colonizar el tejido circundante. A este proceso se le conoce como metástasis y los pasos que la comprenden constituyen la cascada metastásica: invasión local, migración, penetración del sistema circulatorio (*intravasation*), transporte, abandono del sistema circulatorio (*extravasation*), formación de micrometástasis y colonización [[18], [20], [23], [21]]. Una vez el tumor primario ha comenzado el proceso de angiogénesis, si bien las células cancerígenas deben tener las características necesarias para efectuar la invasión local, pueden acceder al sistema circulatorio desde los recién formados capilares sanguíneos que sustentan al tumor, sin la necesidad de penetrar los tejidos vecinos. Las mutaciones necesarias para que las células cancerígenas sean capaces de efectuar la invasión local y la metástasis son comunes para ambos procesos. Sin embargo, para la colonización satisfactoria de un órgano distante estas células deben poseer una mayor resistencia. El proceso de metástasis es altamente ineficiente [27], ya que la cantidad de células que dejan el tumor primario son del orden de los millones en un día, pero solo una pequeña fracción de las mismas son capaces de sobrevivir a la cascada metastásica. Las células migratorias pueden terminar su existencia por una gran variedad de causas, entre las que se encuentran:

- Una célula sobrevive normalmente conectada a sus vecinos y al conjunto de proteínas existentes a su alrededor. El desprendimiento de la superficie de otras células puede llevar a la muerte celular.
- Las células cancerígenas son con frecuencia mucho mayores en tamaño que las células que viven en el sistema circulatorio. Cuando estas viajan a través de dicho sistema pueden dañarse o atascarse, llevando a la muerte celular.
- Las células cancerígenas pueden ser reconocidas y destruidas por células del sistema inmunitario.

Aún cuando una célula metastásica sobrevive todo el proceso, esto no significa que forme un tumor secundario satisfactoriamente. Dicha célula debe crear un entorno favorable dentro de un nuevo ambiente hostil que les permita sobrevivir y crecer. Esta capacidad de transformar el entorno es un hecho crucial como lo demuestran numerosos experimentos [27]. En un estudio experimental de un melanoma metastásico, más del 80% de las células cancerígenas sobrevivieron al transporte a través del sistema circulatorio y arribaron al hígado. De estas, solamente 1 célula de cada 40 formaron micrometástasis en un lapso de 3 días, y 1 de cada 100 formaron macrometástasis

en 10 días. La tarea de crear un entorno favorable parece ser un proceso complejo que limita notablemente la capacidad de la célula de formar un tumor secundario. Cuando una célula cancerígena entra en contacto con un nuevo órgano, puede ocurrir una de tres variantes:

- El tejido circundante del nuevo órgano puede ser muy diferente de donde se originó el tumor primario, y en la mayoría de los casos puede ser muy hostil, al punto de impedir la supervivencia de la célula cancerígena, llevando a su muerte celular.
- Si dicha célula metastásica no posee la capacidad de transformar el tejido en un entorno más amistoso, no podrá colonizar satisfactoriamente. En este caso se dice que la célula entra en un período de dormancia, no muere, pero no es capaz de crecer. Ocasionalmente dichas micrometástasis latentes obtienen nuevas mutaciones que les permite colonizar satisfactoriamente dicho órgano.
- La célula migrante posee todas las capacidades necesarias para colonizar la nueva localización, como se ha comprobado en tumores que hacen metástasis en el mismo órgano donde surgió el tumor primario, o en órganos específicos. Distintos tipos de cáncer tienen preferencia por órganos específicos para ser atacados por células migratorias [20].

Precisamente la tendencia de colonizar órganos específicos según los diferentes tipos de cáncer se conoce como la hipótesis de la semilla y el sustrato (*the seed and soil hypothesis*) [28]. En 1889 Stephen Paget observó que los pacientes con cáncer de mama desarrollaban tumores secundarios en el hígado con frecuencia. Consideró que era poco probable que esto sucediese principalmente por la accesibilidad del hígado al sistema circulatorio, ya que otros órganos que poseen un acceso al suministro de sangre equivalente desarrollaban metástasis muy rara vez. En base a esto, desarrolló dicha hipótesis, en la cual ciertas células cancerígenas solo pueden colonizar satisfactoriamente órganos selectos que poseen entornos de crecimiento adecuados o deseables [[28], [29]], entre los que se incluye el entorno del órgano primario. Esta hipótesis comprende tres conceptos importantes:

- Los tumores primarios y sus metástasis están compuestos de células tumorales genéticamente muy diversas.
- Las células seleccionadas para llevar a cabo la metástasis son las que pueden sobrevivir a toda la cascada.
- Las células seleccionadas colonizan una localización en una forma muy específica, y dado que los entornos de cada órgano son distintos las células cancerígenas solo podrán colonizar un tipo de órgano específico.



Estos conceptos muestran la idea de que una metástasis satisfactoria depende completamente de las interacciones entre las células cancerígenas y las células del órgano objetivo. Estas células que recién están formando una nueva metástasis no solo tienen que ser capaces de producir los factores requeridos por ellas para sobrevivir y crecer en el nuevo entorno, sino que el entorno del nuevo órgano tiene que ser capaz de responder a estas señales y actuar en consecuencia. Si la célula cancerígena se encuentra en un entorno muy inhóspito será imposible que una metástasis se forme satisfactoriamente [29]. Si una célula cancerígena sobrevive al transporte en el interior del sistema circulatorio y lleva a cabo la extravasación de forma satisfactoria puede ocurrir una de tres situaciones [30]:

- La extravasación de la célula ocurre en la localización del tumor donde se originó, es decir, penetró el sistema circulatorio, sobrevivió a su transporte y arribó al propio punto de origen. En este caso contribuye a la población tumoral en la localización primaria.
- La extravasación de la célula ocurre en la localización de una metástasis. En este caso se comporta de igual forma, contribuyendo con la población tumoral.
- La extravasación de la célula ocurre en una localización no colonizada aún. En este caso puede asentarse y comenzar una nueva metástasis.

# Capítulo 3

## Definición del modelo

### 3.1. Autómata celular

En esta sección se concibe el modelo de autómatas celulares que se presenta en este trabajo. Se comienza definiendo formalmente un autómata celular [6].

Un autómata celular es una tupla  $(\mathcal{L}; \mathcal{N}; \mathcal{E}; \mathcal{R})$  que se compone de los siguientes elementos representativos [15]:

$\mathcal{L}$ : Es un conjunto potencialmente infinito de células.

$\mathcal{N}$ :  $\mathcal{L} \times \mathcal{L} \rightarrow \{0, 1\}$  es una función de vecindad, que puede ser vista como una relación, usualmente reflexiva y simétrica, entre las células. Esta función muestra qué pares de células son vecinas, o sea, la geometría de la organización celular.

$\mathcal{E}$ : Es un conjunto de estados. A cada célula del conjunto  $\mathcal{L}$  se le asigna un estado asociado en cada instante de tiempo.

$\mathcal{R}$ :  $\mathcal{E}^{|\mathcal{N}(v)|} \rightarrow \mathcal{E}$  es una función de transición definida localmente. Esta función es el núcleo de la dinámica de un autómata celular, y comúnmente se expresa mediante reglas que definen el estado de la célula en el siguiente instante de tiempo a partir del estado de las células vecinas. El conjunto que contiene el estado de las células vecinas se obtiene mediante la función  $\mathcal{N}(v)$ , que se define en breve.

Al consultar la bibliografía sobre autómatas celulares y modelos que hacen uso de los mismos, se puede observar como diferentes autores proponen notaciones distintas para expresar ideas similares y definiciones que se adaptan a su problema particular. En el presente trabajo se utiliza la notación empleada en [12, páginas 59-101].

## 3.2. Hipótesis del modelo

El cáncer es una enfermedad extremadamente compleja compuesta por una gran cantidad de procesos, interacciones celulares y factores. Como parte del proceso de modelación es necesario lograr una simplificación del problema para hacerlo tratable, a partir de la reducción de la realidad a un conjunto de hipótesis.

El modelo de autómatas celulares presentado en este trabajo se basa en ciertas hipótesis generales que se presentarán a continuación. En secciones siguientes se harán suposiciones más específicas a medida que se profundice en los distintos temas. Este modelo se enfoca en el tipo de cáncer conocido como carcinoma o cáncer de células epiteliales.

- I. **Progresión idealizada del desarrollo tumoral:** *Se asume que el desarrollo tumoral sigue una progresión idealizada dividida en las etapas avascular y vascular, donde el comportamiento macroscópico del tumor está definido por las mutaciones que expresan las células cancerígenas.*
- II. **Mutaciones de las células cancerígenas:** *Se asume que la acumulación de mutaciones en la célula cancerígena se define como un proceso secuencial y sigue un orden establecido, es decir, durante la etapa avascular se expresan las mutaciones relacionadas con el ciclo celular y la proliferación tumoral, y durante la etapa vascular se expresan las mutaciones relacionadas con la angiogénesis y metástasis, en adición a las anteriores.*
- III. **Entidades biológicas del modelo:** *Las entidades biológicas presentes en el modelo se componen únicamente de los tipos de células definidos en el conjunto de estados del autómata celular, el cual está compuesto por tres poblaciones celulares: células normales, células tumorales y células de inmunidad.*
- IV. **Interacciones entre las entidades del modelo:** *Las interacciones entre las distintas células del modelo se componen solamente por las reglas definidas en la función de transición del autómata. Hay tipos de acciones celulares que son respecto al movimiento celular: proliferación celular y dos tipos de interacciones en el sistema del modelo, entre las células normales y las células tumorales, y entre las células tumorales y células inmunitarias.*
- V. **Invarianza de las células normales:** *Se asume que la población de células normales del organismo es estática e invariante durante el transcurso del tiempo, es decir, no incurren en los procesos de división ni muerte celular.*
- VI. **Homogeneidad de las células cancerígenas:** *Se asume que la población de células cancerígenas que conforma la masa de un tumor es homogénea, es decir,*

*no existen subtipos con mutaciones distintas o que estén en distintas etapas del ciclo celular.*

- VII. **Suficiencia de nutrientes:** *Se asume que el suministro de nutrientes y oxígeno es constante y suficiente para que todo tumor representado en el autómata celular se desarrolle adecuadamente.*
- VIII. **Desarrollo tumoral en función de la población:** *Se asume que el avance de un tumor a través de las distintas etapas de su desarrollo depende únicamente de su población celular, descrita por la ecuación de Verhulst de crecimiento logístico.*
- IX. **Proceso de crecimiento simple:** *El desarrollo tumoral se representa mediante un proceso de crecimiento simple, es decir, una posición ocupada por una de estas células tumorales permanece ocupada en los restantes instantes de tiempo, salvo que la masa cancerígena a la que pertenecen sea eliminada de la simulación como ocurre con las metástasis.*
- X. **Adhesión celular:** *Se asume que la adhesión de las células tumorales se mantiene en todo momento salvo en los desprendimientos de células migratorias como parte de la cascada metastásica.*
- XI. **Vías de la metástasis:** *Se consideran solamente la diseminación hemática y linfática como vías de la metástasis.*
- XII. **Representación del tejido:** *Se asume que un tejido puede ser representado mediante una red de mundo pequeño, generada a partir del modelo Watts-Strogatz donde las coordenadas de los vértices poseen dos componentes  $x, y \in \mathbb{N}$  que constituyen la localización de la célula en el plano correspondiente con un corte de dicho tejido.*

La ultima hipótesis permite asumir que las conexiones cortas representan el contacto físico entre dos células debido a su proximidad, y las conexiones largas representan la posibilidad de que dos células sean capaces de interactuar dada su conexión a través del sistema circulatorio o linfático. Además, esta hipótesis expone que no serán considerados otros tipos de enlaces o interacciones entre las células, y simplifica el posicionamiento espacial de las células a partir sus coordenadas. Estas ideas se exponen con mayor profundidad en la sección siguiente.

### 3.3. Función de vecindad

Las redes complejas pueden representar una amplia gama de sistemas tanto en la sociedad humana como en la naturaleza. En el pasado, estos sistemas se modelaban

como grafos aleatorios, pero ahora se comprende que la topología y evolución de las redes reales están gobernadas por principios de organización robustos [31]. Este estudio examina el comportamiento de autómatas celulares definidos sobre un tipo específico de red compleja, las redes de mundo pequeño, con el objetivo de modelar los mecanismos de invasión, migración y metástasis de un tumor, y comparar los datos obtenidos con resultados existentes en la literatura científica.

El tejido blando es un conjunto de células interconectadas. Estas conexiones pueden ser de dos tipos. La primera se produce cuando hay una proximidad física, por ejemplo, el contacto entre las membranas de dos células diferentes. La segunda se manifiesta cuando no hay contacto físico entre dos células, pero están conectadas a través del sistema circulatorio debido a su proximidad a los capilares sanguíneos o vasos linfáticos. Esta última conexión se puede observar en la figura 3.1. Esta conexión se interpreta como la habilidad de una célula cancerosa para interactuar con su célula vecina normal y esta interacción se define como la acción de desplazar a la célula normal de su posición, para ser ocupada por la célula cancerosa mediante un proceso de migración o por su propia descendencia. Las posibles interacciones se pueden apreciar en la figura 3.2 [32].

El conjunto de células interconectadas se representa mediante una red, definida a partir de un grafo no dirigido con aristas entre vecinos inmediatos, correspondientes con el primer tipo de conexión, y aristas entre vértices distantes, correspondientes con el segundo tipo de conexión.

**Definición 3.1** Sea  $G(V, A)$  un grafo no dirigido donde los conjuntos  $V$  y  $A$  representan los vértices y las aristas del grafo respectivamente. Se usa  $V(G)$  y  $A(G)$  para denotar los conjuntos de vértices y aristas del grafo  $G$  cuando dicho grafo no se enuncia en el contexto.

**Definición 3.2** El conjunto de vértices  $V(G)$  está dividido en dos subconjuntos  $V_1(G)$  y  $V_2(G)$  disjuntos que forman una partición. Por tanto, satisfacen las siguientes propiedades:

$$V_1(G) \cup V_2(G) = V(G), \quad (3.1a)$$

$$V_1(G) \cap V_2(G) = \emptyset. \quad (3.1b)$$

Los subconjuntos que se definen en 3.2 se refieren a órganos, también conocidos como localizaciones. Estos órganos se corresponden con el órgano primario donde se origina el cáncer y un órgano preferente de metástasis, es decir, un órgano que es comúnmente colonizado por el tipo de cáncer que surgió en el órgano primario. Es importante destacar que estas localizaciones pueden referirse al mismo órgano pero a dos porciones distintas de tejido. Para indicar el subconjunto al que pertenece vértice  $v$  determinado se utiliza la notación  $V_v(G)$ .

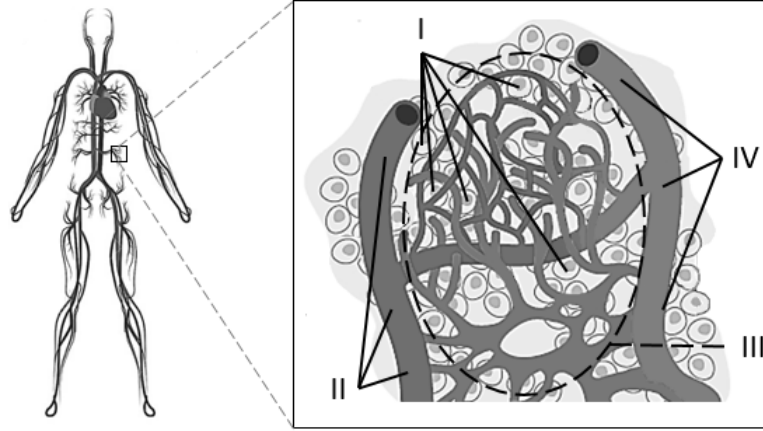


Figura 3.1: Visualización del sistema circulatorio en el organismo y de la circulación interna de un tejido. El sistema circulatorio es el encargado de conducir y circular la sangre por todo el organismo y la linfa unidireccionalmente hacia el corazón. En la ampliación se aprecia el flujo de la circulación interna del tejido conformado por las células (I) y sigue el siguiente recorrido: las arterias (II) traen la sangre oxigenada desde el corazón, pasa por las arteriolas, capilares sanguíneos y vénulas (III) y finalmente desemboca en las venas (IV) que llevan la sangre de vuelta al corazón para ser oxigenada nuevamente.

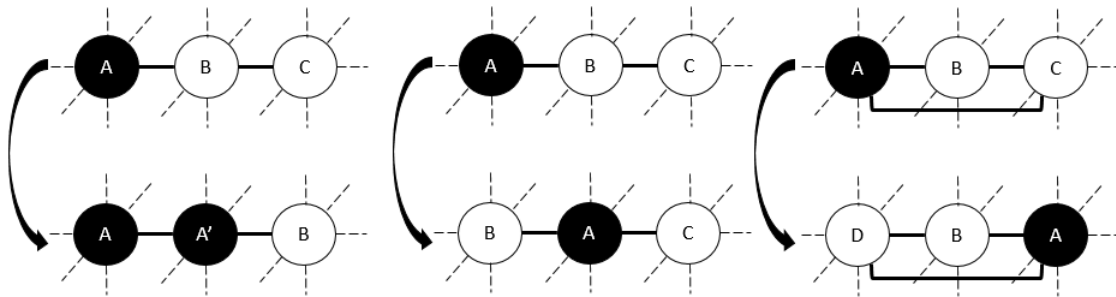


Figura 3.2: Representación de las posibles interacciones entre células cancerígenas y normales.

**Izquierda: División Celular** - La célula cancerígena A tiene una conexión física con la célula normal B. En el siguiente instante de tiempo, la célula A se divide dando origen a la célula cancerígena A' que pasa a ocupar la posición de B, desplazándola de la misma.

**Centro: Migración** - La célula cancerígena A posee una mutación que le hace ganar movilidad y la posibilidad de migrar a través del tejido circundante, que le permite ocupar la posición de la célula normal B. En el siguiente instante de tiempo A se desplaza de su posición, migra hacia B y la desplaza de su posición, ocupando entonces la localización de A.

**Derecha: Metástasis** - La célula cancerígena A posee una conexión distante con la célula normal C, mediante su capacidad de penetrar el sistema circulatorio y abandonarlo en la posición de C. En el siguiente instante de tiempo A se desplaza de su posición, migra hacia C y la desplaza de su posición. La localización inicial de A es ocupada por una célula normal D, descendiente de las células vecinas de esa posición.

**Definición 3.3** *Los conjuntos  $A^n(G)$  y  $A^d(G)$  agrupan las aristas del grafo que corresponden a conexiones inmediatas y distantes respectivamente. Estos conjuntos cumplen con las siguientes propiedades:*

$$A^n(G) \cup A^d(G) = A(G), \quad (3.2a)$$

$$A^n(G) \cap A^d(G) = \emptyset. \quad (3.2b)$$

*Estas propiedades indican que los subconjuntos de aristas  $A^n(G)$  y  $A^d(G)$  constituyen una partición del conjunto de aristas  $A(G)$ .*

En base a los conjuntos de vértices  $V(G)$  y de aristas  $A(G)$ , se definen los elementos representativos  $\mathcal{L}$  y  $\mathcal{N}$  del modelo de autómatas celulares de la siguiente manera:

**Definición 3.4** *El conjunto de células  $\mathcal{L}$  se define a partir del conjunto de vértices del grafo  $V(G)$ :*

$$\boxed{\mathcal{L} = V(G)} . \quad (3.3)$$

Con el objetivo de evitar ambigüedades y sin pérdida de rigor, cuando se vaya a referir al conjunto de células siempre se utiliza el conjunto de vértices  $V(G)$ . Los términos vértice y célula se utilizarán indistintamente.

**Definición 3.5** *La función de vecindad  $\mathcal{N}$  se define a partir del conjunto de aristas del grafo  $A(G)$  como se muestra a continuación:*

$$\boxed{\mathcal{N} : V(G) \times V(G) \rightarrow \{0, 1\}} , \quad (3.4a)$$

$$\boxed{\mathcal{N}(v, w) = \begin{cases} 0 & \text{si } \{v, w\} \notin A(G) \\ 1 & \text{si } \{v, w\} \in A(G) \end{cases}} , \quad (3.4b)$$

*o sea, los vértices  $v \in V(G)$  y  $w \in V(G)$  son vecinos en el autómata celular si existe una arista en  $G$  que los conecta.*

**Definición 3.6** *Se define a partir de la función de vecindad  $\mathcal{N}(v, w)$  la vecindad del vértice  $v \in V(G)$  como el conjunto de vértices  $\mathcal{N}(v)$  que poseen aristas con el vértice  $v$ , es decir:*

$$\mathcal{N}(v) = \{w \mid \mathcal{N}(v, w) = 1\}. \quad (3.5)$$

**Definición 3.7** *Se define a partir del conjunto  $\mathcal{N}(v)$  que contiene a los vértices vecinos de  $v$  los subconjuntos  $\mathcal{N}^n(v) \subseteq \mathcal{N}(v)$  y  $\mathcal{N}^d(v) \subseteq \mathcal{N}(v)$  que contienen los vértices vecinos inmediatos y los vértices vecinos distantes del vértice  $v$  respectivamente:*

$$\mathcal{N}^n(v) = \{w \mid w \in \mathcal{N}(v) \wedge \{v, w\} \in A^n(G)\}, \quad (3.6a)$$

$$\mathcal{N}^d(v) = \{w \mid w \in \mathcal{N}(v) \wedge \{v, w\} \in A^d(G)\}, \quad (3.6b)$$

### 3.4. Conjunto de células: modelo Watts-Strogatz

En el estudio presentado, se define un tejido blando como un conjunto de células que presenta dos tipos de conexiones: entre células vecinas cercanas y entre células distantes. Para representar estos tipos de conexiones, se utiliza un modelo de autómatas celulares basado en una red de grafos. En [10], Duncan J. Watts Y Steven H. Strogatz mostraron que existen muchas redes biológicas, tecnológicas y sociales que yacen entre las redes regulares y las aleatorias que tradicionalmente han sido utilizadas para modelar distintos tipos de sistemas dinámicos. La clasificación y diferenciación de estas redes se lleva a cabo mediante los valores del coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*) y la longitud promedio del camino (*average path length*).

**Definición 3.8** Sea  $v$  un vértice del grafo que posee  $k_v$  aristas que lo conectan a  $k_v$  vértices. El valor entre el número de aristas  $K_v$  que existen en realidad entre estos  $k_v$  vértices y el número máximo de aristas posibles<sup>1</sup>  $k_v(k_v - 1)/2$  es el coeficiente de agrupamiento del vértice  $v$  y se determina como [6]:

$$C_v = \frac{2K_v}{k_v(k_v - 1)}. \quad (3.7)$$

**Definición 3.9** El coeficiente de agrupamiento global del grafo  $C_G$  es el promedio de todos los coeficientes de agrupamiento individuales  $C_v$ , es decir [6]:

$$C_G = \frac{1}{|V(G)|} \sum_{v=1}^{|V(G)|} C_v. \quad (3.8)$$

Si examinamos la figura 3.1, podemos ver que las células que componen el tejido están conectadas con muchas células vecinas inmediatas, que a su vez están conectadas entre sí. De acuerdo con la ecuación que determina el coeficiente de agrupamiento (3.7), y teniendo en cuenta la elevada interconectividad existente, podemos concluir que la mayoría de las células que componen el tejido tienen un alto coeficiente de agrupamiento. Por lo tanto, el coeficiente de agrupamiento global (3.8) de la red también tiene un valor alto.

En un grafo, la distancia entre dos vértices es el menor número de aristas de un camino entre ellos. La longitud promedio del camino es la media de las distancias entre todo par de vértices pertenecientes al grafo y se denota como  $\ell_G$ . Se observa que debido a la existencia de numerosas conexiones distantes a través del sistema circulatorio, la longitud promedio del camino en la red de células es relativamente pequeña.

---

<sup>1</sup>El número máximo de aristas posibles se alcanza cuando los  $k_v$  vecinos del vértice  $v$  pertenecen a un clique. Un clique en un grafo no dirigido es un conjunto de vértices tal que para todo par de vértices, existe una arista que los conecta.



Por tanto, se hipotetiza que un tejido vivo posee un alto coeficiente de agrupamiento y una pequeña longitud promedio del camino. Estas características son propias de las redes de mundo pequeño, por lo que se utilizan para representar un tejido vivo. Para generar redes de mundo pequeño con estas características, se utiliza el modelo de Watts y Strogatz [10]. Los autores proponen un modelo de un solo parámetro que devuelve una red de mundo pequeño, ubicada entre un grafo regular y un grafo aleatorio. El algoritmo propuesto por el modelo, que es utilizado para generar las redes de mundo pequeño usadas en el presente trabajo, es el siguiente [31]:

- (1) *Inicio*: Comenzamos con un grafo con  $q$  vértices, e.g. un anillo o una malla, en los que cada vértice está conectado a  $k$  vecinos inmediatos.
- (2) *Aleatorización*: Reconnectamos de forma aleatoria cada arista del grafo con una probabilidad  $p$  de tal forma que no existan aristas duplicadas ni bucles. Este procedimiento introduce  $\frac{p*q*k}{2}$  aristas que conectan vértices distantes. Mediante la variación de  $p$ , se puede observar la transición entre el orden con  $p = 0$  y un grafo totalmente aleatorio con  $p = 1$  (Fig. 3.3).

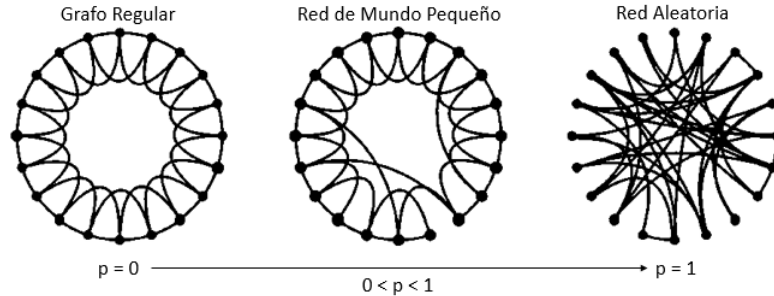


Figura 3.3: Proceso de reconexión aleatoria del modelo Wattz-Strogatz (Figura tomada de [31]). Se fijan  $q = 20$  vértices, cada uno conectado a sus cuatro vecinos más cercanos. Para  $p = 0$  el anillo original se queda inalterado, y a medida que se incrementa  $p$  la red se vuelve desordenada. Para  $p = 1$  todas las aristas del grafo son reconectadas.

### 3.4.1. Implementación del modelo Watts-Strogatz

El modelo Watts-Strogatz, teniendo en cuenta la hipótesis XII para representar el tejido, comienza con un grafo en el que cada vértice está conectado a un número de sus vecinos inmediatos. Las aristas que forman el grafo son sometidas a un proceso de reconexión, donde se cambia uno de los extremos de la arista. El nuevo extremo se selecciona de manera aleatoria entre los vértices restantes del grafo. Para el proceso

de construcción, se considera una cuadrícula que divide la rejilla(*grid*) en secciones iguales, donde cada celda corresponde a un vértice del grafo. (Fig. 3.4). (revisar poner una imagen de 3d)

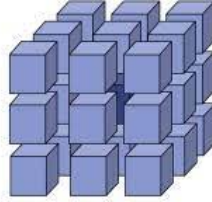


Figura 3.4: Disposición espacial de los vértices del grafo determinados mediante la grilla.

Como se explicó en la definición 3.7, este modelo de autómatas celulares emplea los conjuntos de aristas del grafo  $A^n(G)$  y  $A^d(G)$ , que representan conexiones inmediatas y distantes, respectivamente. La idea central del modelo Watts-Strogatz para la construcción del grafo es agregar todas las aristas inmediatas al conjunto  $A^n(G)$ , y a medida que sean reconectadas, son eliminadas de este conjunto y añadidas a  $A^d(G)$ . Hay diversas opciones para seleccionar las conexiones inmediatas de cada vértice, y cada una de ellas tiene un impacto significativo en las propiedades de la red. En [6] se lleva a cabo un análisis del uso de la distancia euclidiana en dos dimensiones(2D) para identificar los vecinos inmediatos de cada vértice, en este documento se hará una extensión a 3D, luego se obtienen resultados análogos al caso de 2D. En la Figura 3.5 se pueden observar algunos ejemplos de posibles configuraciones de vecindad. Inicialmente, definimos la distancia euclidiana para luego establecer una función que permite identificar la vecindad inmediata de un vértice.

**Definición 3.10** La función  $d_E(v, w)$ , que recibe dos vértices  $v \in V(G)$  y  $w \in V(G)$ , se corresponde con la distancia euclidiana entre los dos puntos del espacio que ocupan dichos vértices y se determina como:

$$d_E(v, w) = \sqrt{(v_x - w_x)^2 + (v_y - w_y)^2 + (v_z - w_z)^2}. \quad (3.9)$$

**Definición 3.11** Dado un vértice  $v$  en el sistema de coordenadas cartesianas que se utilizó para crear la malla original, definimos como vecindad inmediata de  $v$  al conjunto de vértices  $\mathcal{N}_I(v, R) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  con  $m = |\mathcal{N}_I(v, R)|$  que cumplen la condición  $d_E(v, w) \leq R$ , es decir:

$$\mathcal{N}_I(v, R) = \{w | d_E(v, w) \leq R\}. \quad (3.10)$$

La inclusión de aristas periódicas al grafo constituye la implementación de una frontera periódica en la malla, pues esta conecta dos extremos opuestos de la malla.

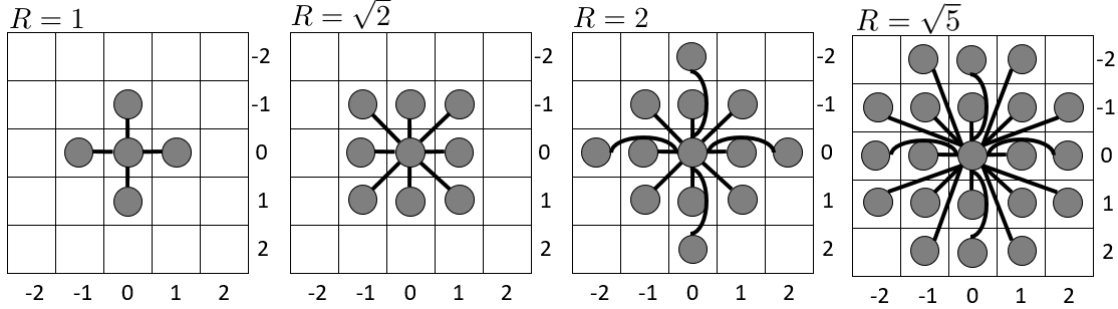


Figura 3.5: Configuraciones de vecindad obtenidas mediante la variación de  $R$ . En todos los diagramas el vértice  $v = (0,0)$  es el centro de la configuración y se muestra en cada uno el valor de  $R$  utilizado para generarla [6].

El modelo Watts-Strogatz garantiza que el grafo generado tenga las características especificadas si todos los vértices tienen el mismo grado. Sin embargo, como se puede observar, un vértice que pertenece a uno o varios lados del plano definido tendrá menos aristas. Para solucionar esto, es necesario incluir aristas periódicas, permitiendo que estos vértices tengan el grado correcto. Aunque este método funciona, presenta la desventaja de que el modelo de autómatas celulares presentado en este documento no proporciona una interpretación natural de estas aristas periódicas. Se deduce que la adición de estas aristas al grafo afecta sus propiedades.

La selección de un valor adecuado de  $R$ , la probabilidad de reconexión  $p$  y la inclusión de aristas periódicas son los factores que determinan las propiedades del grafo resultante, cuestiones que se abordan en la sección 3.4.2. Finalmente, la implementación del modelo Watts-Strogatz se expone en el algoritmo 3.1 y los procedimientos que se llevan a cabo se detallan a continuación para mayor claridad.

**Declaración de los conjuntos que componen el grafo  $G$  (1-4):** Se declaran los conjuntos  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $A_n$  y  $A_d$ , inicialmente vacíos, correspondientes con los vértices de las localizaciones primaria y secundaria, y las conexiones inmediatas y distantes respectivamente.

**Crear vértices (5-14):** Se añaden a los conjuntos  $V_1$  y  $V_2$  los vértices que conforman el grafo. Cada vértice  $v$  de coordenadas  $(v_x, v_y, v_z)$  se corresponde con una celda de la malla. Los valores  $s_x$ ,  $s_y$  y  $s_z$  son las cantidades de vértices del grafo por cada una de las componentes del espacio respectivamente. Cada vértice se añade al conjunto  $V_1$  o  $V_2$  correspondiente, que se determina a partir del parámetro  $s_o$  con  $0 \leq s_o < s_x$  que indica la división del grafo entre una localización y la otra.

**Algoritmo 3.1:** Implementación del Modelo Watts-Strogatz.

---

**Datos:**  $s_x, s_y, s_o, p, R$   
**Resultado:**  $G$

```

1  $V_1 = \{\}$ ;
2  $V_2 = \{\}$ ;
3  $A^n = \{\}$ ;
4  $A^d = \{\}$ ;
5 para  $i = 0, 1, \dots, s_x - 1$  hacer
6   para  $j = 0, 1, \dots, s_y - 1$  hacer
7      $v = (i, j)$ ;
8     si  $i < s_o$  entonces
9        $V_1 = V_1 \cup v$ ;
10    en otro caso
11       $V_2 = V_2 \cup v$ ;
12    fin
13  fin
14 fin
15  $V = V_1 \cup V_2$ ;
16 para  $v \in V$  hacer
17   para  $w \in N_I(v, R)$  hacer
18      $a = \{v, w\}$ ;
19      $A^n = A^n \cup \{a\}$ ;
20   fin
21 fin
22 para  $\{v, w\} \in A^n$  hacer
23   si  $\text{Random}(0, 1) < p$  entonces
24      $A^n = A^n \setminus \{v, w\}$ ;
25     repetir
26        $w' = \text{Select-Random-Vertex}(V)$ ;
27     hasta que  $\{v, w'\} \notin A^n \wedge \{v, w'\} \notin A^d \wedge v \neq w'$ ;
28      $A^d = A^d \cup \{v, w'\}$ ;
29   fin
30 fin
31  $A = A^n \cup A^d$ ;
32  $G = (V, A)$ ;
33 devolver  $G$ ;
```

---

**Añadir aristas inmediatas (15-21):** Se itera por todos los vértices del grafo resultado de la unión de los conjuntos  $V_1$  y  $V_2$ . Por cada vértice  $v \in V$  se obtiene su vecindad inmediata  $N_I(v, R)$  y se itera por todos los vértices vecinos. Se crea una arista entre  $v$  y cada vértice vecino  $w$  y se añade al conjunto de aristas inmediatas  $A^n$ . Dado que la unión entre conjuntos da como resultado un conjunto donde no existen elementos repetidos, no es necesario verificar si una nueva arista ya pertenece al conjunto  $A^n$  antes de ser añadida.

**Reconexión de las aristas (22-33):** Se itera por cada arista  $a$  del grafo y con probabilidad  $p$  se reconecta el vértice destino de la arista. La generación del valor aleatorio que se compara con  $p$  para el cálculo de la probabilidad sigue una distribución uniforme en  $(0, 1)$ . La arista  $\{v, w\}$  seleccionada para su reconexión se elimina del conjunto  $A^n$  y se procede a encontrar el nuevo vértice destino. El nuevo vértice destino  $w'$  se elige de entre todos los vértices del grafo, pero no puede ser el origen de la arista porque no se permiten bucles, y la nueva arista formada no puede existir en el grafo ya que no se permiten duplicados. La nueva arista  $\{v, w'\}$  se añade al conjunto  $A^d$ , identificando satisfactoriamente la nueva conexión como distante. Finalmente, se realiza la unión de los conjuntos  $A^n$  y  $A^d$ , y se declara el grafo  $G$  que se retorna como resultado del algoritmo. En la figura 3.6 se puede apreciar la disposición de los vértices de las caras externas y las conexiones distantes una vez concluido el procedimiento, para una mejor comprensión visual se analiza en 2 dimensiones en la figura 3.7.

### 3.4.2. Propiedades del grafo resultante del modelo Watts-Strogatz

En esta sección, proponemos analizar estadísticamente cómo influye la ausencia o presencia de estas aristas en conjunto con varios valores de  $R$  en el coeficiente de agrupamiento global de la red y la longitud promedio del camino. El algoritmo 3.1 puede alternar entre la inclusión o exclusión de las aristas periódicas para llevar a cabo esta prueba. Si consideramos que la distancia euclidiana entre dos vértices que se encuentran en extremos opuestos del grafo  $v$  y  $w$  es igual a 1 (siendo  $R = 1$  el menor valor de radio de la vecindad concebido) entonces la arista periódica entre  $v$  y  $w$  estará contenida en las vecindades inmediatas de estos vértices. La implementación de esta condición permite alternar entre la inclusión o exclusión de aristas periódicas al grafo resultante.

Para verificar el impacto de las distintas configuraciones de vecindad inmediatas y de la inclusión o no de aristas periódicas en los valores del coeficiente de agrupamiento  $C_G$  y de la longitud promedio del camino de la red  $\ell_G$  se realizaron diversas pruebas mediante la construcción de distintas redes con una cantidad total de  $q = s_x \times s_y = 40 \times 20 = 800$  vértices y alternando distintos valores de  $R$  y  $p$  con la inclusión o no de

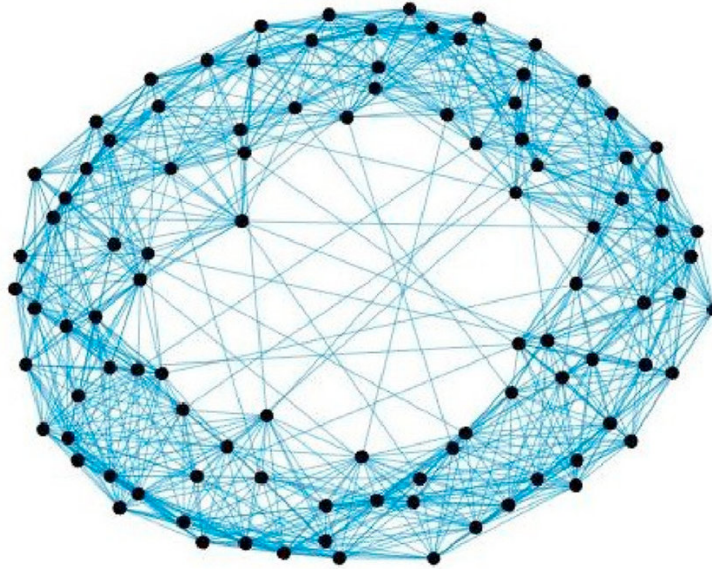


Figura 3.6: Detalles de la disposición de las aristas inmediatas y reconectadas en un grafo.

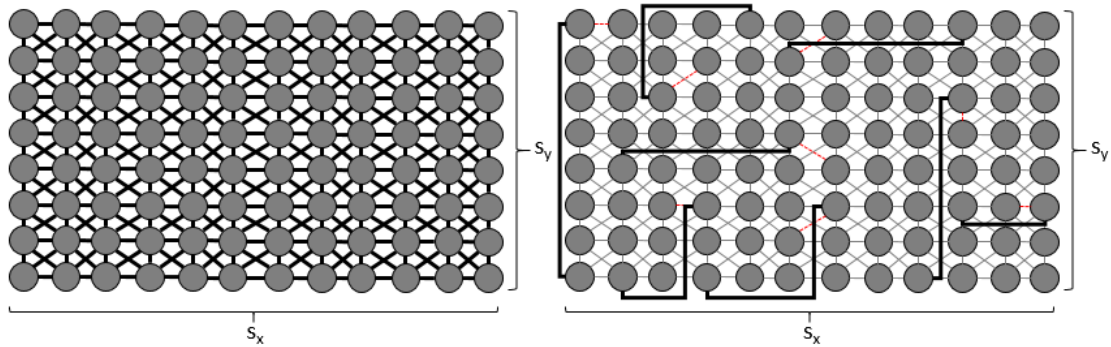


Figura 3.7: Detalles de la disposición de las aristas inmediatas y reconectadas en un grafo. En el diagrama izquierdo se muestra el grafo construido utilizando la configuración de vecindad generada con  $R = 2$ , y en el derecho se muestra el grafo una vez concluido el proceso de reconexión de las aristas [6].

aristas periódicas. Cada uno de los valores de  $C_G$  y  $\ell_G$ , mostrados en el cuadro 3.1, fueron obtenidos promediando los resultados provenientes de la realización de 30 ejecuciones.

Para un mismo valor de  $R$  e independientemente si se incluyen o no las aristas periódicas, a medida que aumenta el valor de la probabilidad de reconexión  $p$  disminuye el coeficiente de agrupamiento global y disminuye la longitud promedio del

Tabla 3.1: Datos de las pruebas realizadas para verificar el impacto de las distintas configuraciones de vecindad y de la inclusión de aristas periódicas en los valores del coeficiente de agrupamiento  $C_G$  y de la longitud promedio del camino de la red  $\ell_G$ .

| Parámetros     |                          |          | Probabilidad de reconexión |               |               |               |               |         |
|----------------|--------------------------|----------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------|
|                |                          |          | $p = 0$                    | $p = 10^{-4}$ | $p = 10^{-3}$ | $p = 10^{-2}$ | $p = 10^{-1}$ | $p = 1$ |
| $R = 1$        | Aristas<br>periódicas    | $C_G$    | 0                          | 0             | 0.0001        | 0.0001        | 0.0007        | 0.0007  |
|                |                          | $\ell_G$ | 15                         | 14.9699       | 14.1113       | 10.2807       | 6.6847        | 5.1387  |
|                | No aristas<br>periódicas | $C_G$    | 0                          | 0             | 0             | 0             | 0.0007        | 0.0042  |
|                |                          | $\ell_G$ | 19.975                     | 19.8841       | 17.0731       | 11.8948       | 7.0317        | 5.2847  |
| $R = \sqrt{2}$ | Aristas<br>periódicas    | $C_G$    | 0.4284                     | 0.4283        | 0.4271        | 0.4151        | 0.3155        | 0.0088  |
|                |                          | $\ell_G$ | 10.8165                    | 10.6258       | 9.2563        | 6.6914        | 4.4453        | 3.4615  |
|                | No aristas<br>periódicas | $C_G$    | 0.4554                     | 0.4554        | 0.4538        | 0.4423        | 0.3334        | 0.0089  |
|                |                          | $\ell_G$ | 14.8229                    | 14.664        | 11.3451       | 7.5682        | 4.6398        | 3.5439  |
| $R = 2$        | Aristas<br>periódicas    | $C_G$    | 0.4328                     | 0.4326        | 0.4228        | 0.4209        | 0.3219        | 0.0137  |
|                |                          | $\ell_G$ | 7.6976                     | 7.4887        | 6.9479        | 5.1801        | 3.6611        | 2.9432  |
|                | No aristas<br>periódicas | $C_G$    | 0.4731                     | 0.4729        | 0.4716        | 0.4595        | 0.3506        | 0.0126  |
|                |                          | $\ell_G$ | 10.2375                    | 9.8962        | 8.5608        | 5.6387        | 3.8089        | 3.0155  |
| $R = \sqrt{5}$ | Aristas<br>periódicas    | $C_G$    | 0.5157                     | 0.5155        | 0.5138        | 0.501         | 0.3832        | 0.0235  |
|                |                          | $\ell_G$ | 5.9356                     | 5.7967        | 5.0588        | 3.9797        | 3.0175        | 2.5704  |
|                | No aristas<br>periódicas | $C_G$    | 0.5697                     | 0.5696        | 0.5679        | 0.5526        | 0.4186        | 0.0217  |
|                |                          | $\ell_G$ | 7.9587                     | 7.6352        | 6.1198        | 4.2943        | 3.1359        | 2.6226  |

camino, observándose la mayor disminución a medida que  $p$  se acerca a 1. Esto ocurre porque a medida que más aristas inmediatas son reconectadas a vértices distantes es menor la probabilidad de que estos vértices distantes estén conectados con los vecinos inmediatos del vértice focal, disminuyendo el valor del coeficiente de agrupamiento del grafo; pero a medida que aparecen más aristas distantes aumenta la probabilidad de que dos vértices aleatorios estén conectados a través de un camino más corto que utilice estas aristas, disminuyendo la longitud promedio del camino.

Además se cumple para toda combinación de  $R$  y  $p$  que la ausencia de aristas periódicas en el grafo hace que la longitud promedio del camino aumente, dado que permiten la existencia de posibles caminos entre vértices distantes que poseen distancias menores que los caminos que no cuentan con dichas aristas. Pero la ausencia de aristas periódicas, salvo para  $p = 1$ , provoca también un aumento en el coeficiente de agrupamiento del grafo, dado que los vértices que poseen vecinos conectados por aristas periódicas aportan valores pequeños del coeficiente de agrupamiento ya que existen muchos casos donde dichos vértices vecinos no están conectados entre sí.

A partir de estudios realizados anteriormente [6] se llega a la conclusión de no incluir las aristas periódicas pues carecen de una interpretación natural y no afectan de forma negativa las propiedades deseadas del grafo.

### 3.5. Marching Cubes

La técnica de Marching Cubes es un algoritmo de gráficos por computadora que se usa para extraer una malla poligonal de una isosuperficie de un campo escalar discreto tridimensional, como lo son los datos de imágenes de tomografías computarizadas (CT) y resonancias magnéticas (MRI) [11]. En el contexto de este proyecto, se utiliza para la representación tridimensional de los tumores, proporcionando una visualización detallada y precisa. Ver en Anexo ??

Este algoritmo trabaja procesando las celdas de los datos de volumen (también conocidas como vóxeles), verificando la intersección entre sus respectivas aristas y la isosuperficie. Los valores de cada vértice de las celdas se comparan con un valor isosuperficial dado, y estos vértices se clasifican como “dentro” o “fuera” de la isosuperficie. Una vez definido el tipo de intersección, se realiza una aproximación de la isosuperficie contenida en la celda construyendo triángulos [33].

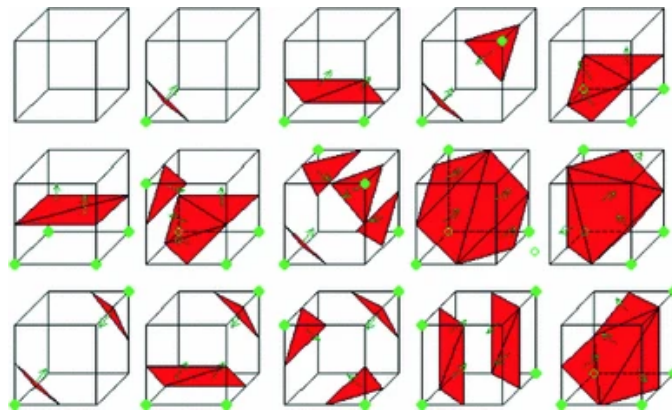


Figura 3.8: Ilustración de los 15 casos básicos del método de Marching Cubes. Los vértices verdes son aquellos que se clasifican como “dentro” de las isosuperficies, mientras que el resto se clasifica como “fuera” de ellas.

La visualización resultante puede proporcionar una comprensión valiosa de cómo se desarrolla y se propaga el cáncer. Al visualizar el crecimiento del tumor en tres dimensiones, los médicos y científicos pueden obtener una mejor comprensión de la evolución del tumor y cómo puede afectar a los tejidos circundantes. Esta información puede ser esencial para el desarrollo de terapias y tratamientos efectivos para el cáncer.

Debido a que es muy costoso representar y aplicar el algoritmo de Marching Cubes para modelos tan realistas que contengan millones de células, en este trabajo se lleva a cabo la implementación de un escalado del modelo que permite reducir el tamaño de las dimensiones de nuestro modelo original de autómatas celulares. Para hacer semejante reducción se procede de la siguiente forma:



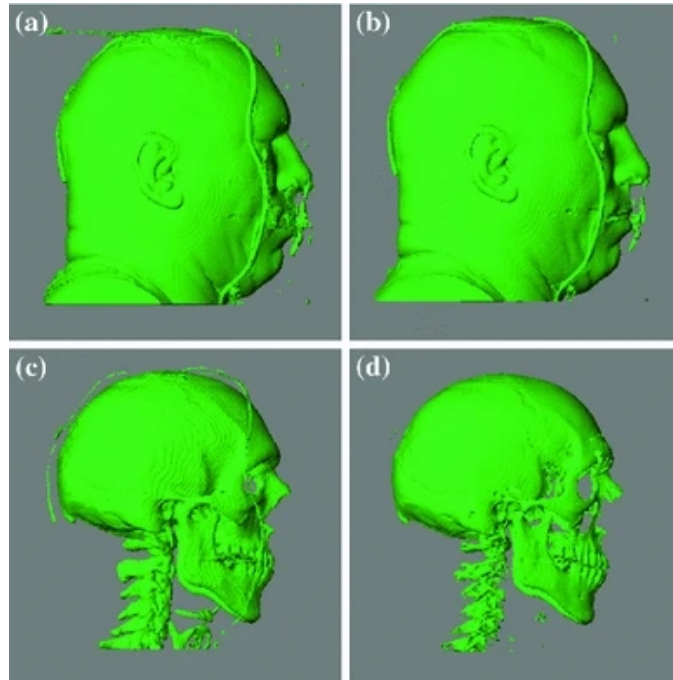


Figura 3.9: Renderizado de volumen de un conjunto de datos de cabeza masculina utilizando cubos de marcha con diferentes valores de isovalor: (a) 30, (b) 50, (c) 75, (d) 100.

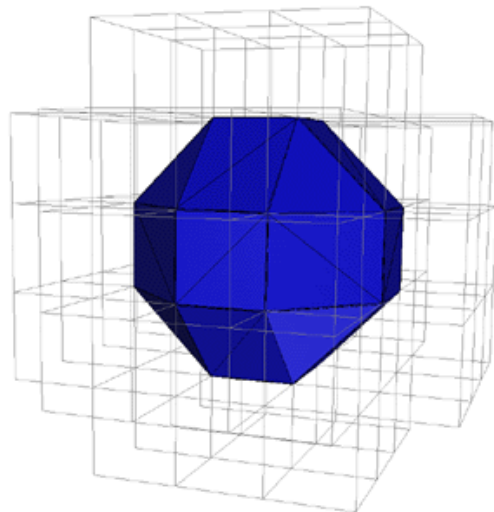


Figura 3.10: Ejemplo de renderizado de un polígono 3D utilizando la técnica de Marching Cubes.

- Se agrupan las células por cuadrantes de dimensión proporcionada por el usuario.
- Se buscan los estados de todas las células pertenecientes al cuadrante.
- El cuadrante adoptará el estado que más se repita entre las células que pertenezcan al mismo.
- Luego de hacer esto por varios cuadrantes, cada uno reducirá su tamaño desde  $(n \times m \times l)$  a  $(1 \times 1 \times 1)$ , siendo  $n \leq S_x, m \leq S_y, l \leq S_z$ .

En [6] se amplía sobre este proceso de escalado para 2 dimensiones y su influencia en la velocidad de expansión tumoral, provocando así una modificación en la cantidad de días que representa una iteración. Como representación visual para un mayor entendimiento (Fig.3.11) .

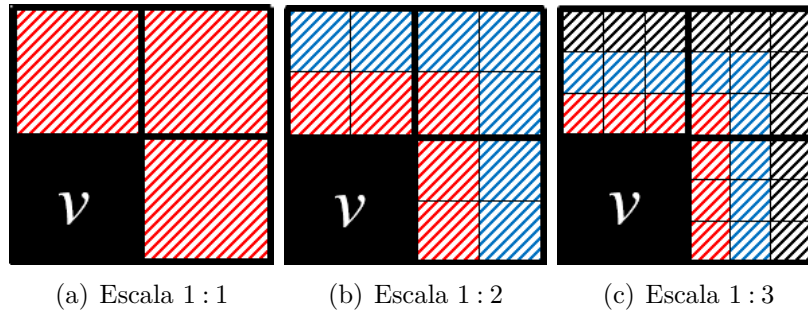


Figura 3.11: Representación de distintas escalas del autómatas celular y de los lapsos de tiempo necesarios para que un tumor se expanda satisfactoriamente a través del espacio mostrado. La celda  $v$  representa una célula tumoral que intenta expandirse a las celdas restantes. Las áreas sombreadas muestran el tiempo mínimo necesario para que el tumor ocupe dichas células según la escala utilizada. El color rojo se corresponde con 24 horas, el color azul con 48 horas y el negro con 72 horas. (a) Las dimensiones de una celda del autómatas equivalen al de una célula cancerígena  $3.5 \times 10^{-2}mm$ . (b) Las dimensiones de una celda del autómatas es el doble de una célula cancerígena  $7.0 \times 10^{-2}mm$  por lo que cada celda contiene 4 células. (c) Las dimensiones de una celda del autómatas es el triple de una célula cancerígena  $1.05 \times 10^{-1}mm$  por lo que cada celda contiene 9 células. Imágenes extraídas de [6]

### 3.6. Conjunto de estados

En la teoría de autómatas celulares, un estado es un valor numérico asignado inicialmente a cada célula y que puede variar durante la ejecución. En este modelo, el

estado representa el tipo de célula biológica presente. Un corte transversal del tejido muestra que está estructurado en capas, cada una con una función específica dentro del órgano (Fig.3.12). El crecimiento macroscópico de un tumor depende en gran medida de las interacciones progresivas entre la masa de las células cancerígenas y cada una de estas capas de tejidos. En épocas anteriores de la histología, cada capa del tejido se clasificaba como parte del parénquima o del estroma. El parénquima es el tejido que desempeña la función principal de un órgano específico, mientras que las capas de tejido que proporcionan soporte y apoyo al tejido funcional se denominan estroma. Generalmente, el parénquima está compuesto por el epitelio de un órgano. Inicialmente, se requiere un estado para las células del tejido epitelial.

Se ha avanzado en el conocimiento de las interacciones complejas entre el tumor y el tejido saludable del cuerpo humano, particularmente aquellas que dan lugar a los comportamientos invasivos y migratorios del cáncer. Sin embargo, aún existen muchos mecanismos que no se comprenden del todo o que son completamente desconocidos hasta la fecha [25]. A pesar de esto, se pueden identificar varios procesos que contribuyen a la invasión y migración: la degradación de la membrana basal que ocurre durante la angiogénesis, la deformación y movimiento del estroma debido a las fuerzas generadas por la expansión del tumor y la degradación de la matriz extracelular [25]. El tipo de célula cancerosa que entra en contacto con el estroma determina qué proceso se llevará a cabo. La invasión es llevada a cabo por células cancerosas que pertenecen a la masa del tumor una vez que se ha degradado la membrana basal, y la migración por células cancerosas que poseen las mutaciones para moverse a través del estroma mediante la degradación de la ECM.

A pesar de la variedad de tejidos que componen el estroma, las interacciones entre todos los tejidos de sostén y las células cancerosas conducen a uno de estos dos procesos: invasión o migración. Por lo tanto, no es necesario diferenciar entre las distintas capas de tejidos de sostén en el autómata celular si solo se consideran estas interacciones fundamentales. Posteriormente, se introduce una nueva hipótesis en el modelo que simplifica la dinámica del autómata celular, representando los diversos tipos de tejidos de sostén simplemente como estroma. Las células del autómata correspondientes a este tejido se corresponden entonces con células biológicas reales o con clústeres de macromoléculas presentes en la ECM.

**XIII. Tejidos de sostén o estroma:** *Se representa a la totalidad de los tejidos de sostén de un órgano simplemente como estroma debido a que solo se consideran dos interacciones fundamentales entre los tejidos sanos y el cáncer: la invasión y la migración. Por este motivo no es necesario hacer distinciones entre las distintas capas de sostén.*

El tejido epitelial, que es el revestimiento de todas las superficies del cuerpo humano que tienen contacto con el exterior, como los órganos huecos como el estómago y

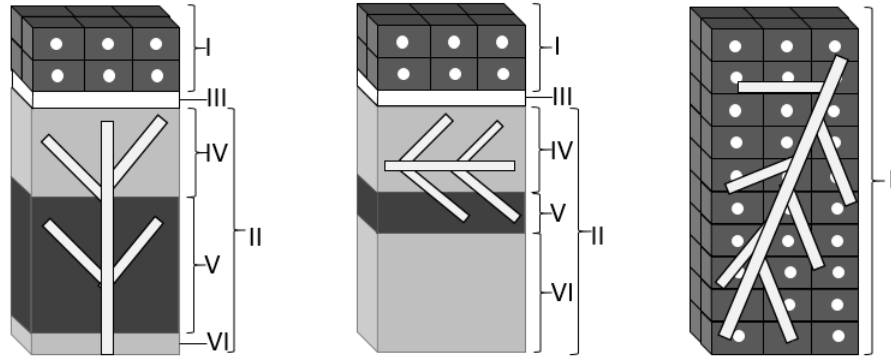


Figura 3.12: Distribución de las capas de tejidos en distintos órganos afectados comúnmente por el tipo de cáncer conocido como carcinoma [18].

**Izquierda:** *Aparato digestivo* - La estructura mostrada está presente en el esófago, estómago, intestinos y recto [34]. Como se puede apreciar todos los tejidos de sostén presentan vasculatura. Todas las formas de carcinomas que afectan al aparato digestivo comienzan en la mucosa: carcinoma de células escamosas del esófago, adenocarcinoma gástrico y adenocarcinoma colonrectal. La leyenda se muestra a continuación: mucosa (*I*) - formada por epitelio escamoso estratificado en el esófago y por epitelio cilíndrico columnar en estómago e intestinos; estroma (*II*) - tejidos de sostén; membrana basal (*III*); submucosa (*IV*) - formada por tejido conjuntivo; muscularis propia (*V*); serosa (*VI*).

**Centro:** *Pulmón* - La estructura mostrada está presente en las vías aéreas inferiores compuestas por tráquea, bronquios y bronquiolos [35]. Como se puede apreciar todos los tejidos de sostén con la excepción del cartílago hialino presentan vasculatura. El carcinoma pulmonar de células escamosas comienza en la mucosa de los bronquios en la mayoría de los casos. La leyenda se muestra a continuación: mucosa (*I*) - formada por epitelio pseudoestratificado columnar en la tráquea y bronquios primarios y por epitelio simple cilíndrico en los bronquiolos; estroma (*II*) - tejidos de sostén; membrana basal (*III*); submucosa (*IV*) - formada por tejido conjuntivo; músculo liso (*V*); cartílago hialino (*VI*) - formado por tejido conjuntivo duro.

**Derecha:** *Hígado* - El hígado está conformado por su propio tipo de célula: los hepatocitos (*I*) y constituyen su parénquima [36]. Los vasos del sistema circulatorio están presentes a lo largo del órgano. El cáncer de hígado que surge en esta clase de células se considera como un carcinoma y se conoce como hepatocarcinoma, aunque las metástasis en el hígado de otros tipos de cáncer son mucho más frecuentes que los que comienzan en el propio órgano.

los pulmones, o las estructuras tubulares como los bronquios y las arterias, se conoce como luz de un órgano o lumen, en el caso de los bronquios, arterias e intestinos. En los carcinomas es común que la masa tumoral brote fuera del epitelio, evadiendo los

controles de homeostasis del tejido y convirtiéndose en una lesión. La aparición fuera del epitelio constituye un marcador visible del desarrollo neoplásico, por lo que la luz de un órgano o lumen debe ser representada [18, 34, 35, 36, 37]. A partir de lo expuesto anteriormente se inferen los estados para las células normales. A continuación se define formalmente el estado de una célula del autómata:

**Definición 3.12** *Sea un vértice  $v \in V(G)$  y un instante de tiempo  $n$  del autómata. Se define entonces la función  $s(v, n)$  que devuelve el estado del vértice  $v$  en el instante de tiempo  $n$ :*

$$s : V(G) \times \mathbb{N} \rightarrow \mathcal{E}, \quad (3.11a)$$

$$s(v, n) = e_i, \quad (3.11b)$$

donde  $e_i$  es un estado cualquiera del conjunto de estados  $\mathcal{E}$ , es decir,  $e_i \in \mathcal{E}$ ,  $\forall i \in \{0, \dots, |\mathcal{E}|\}$ .

A continuación, tomando en cuenta la hipótesis XIII sobre los tejidos de sostén, se disponen los estados para las células normales del autómata:

- $s(v, n) = 0$ : El vértice  $v$  posee el estado correspondiente con el espacio vacío o lumen en el instante de tiempo  $n$ , y representa las cavidades huecas de los órganos y conductos.
- $s(v, n) = 1$ : El vértice  $v$  representa una célula del epitelio en el instante de tiempo  $n$ , y corresponde con el tejido donde se origina el carcinoma.
- $s(v, n) = 2$ : El vértice  $v$  posee el estado correspondiente con el estroma en el instante de tiempo  $n$ , y representa el conjunto de tejidos de sostén del órgano.

En cuanto a las células cancerígenas se distinguen tres estados fundamentales basado en las hipótesis del modelo y en lo expuesto en la sección ??:

- $s(v, n) = 3$ : El vértice  $v$  representa una célula tumoral en el instante de tiempo  $n$ , y constituyen la masa neoplásica.
- $s(v, n) = 4$ : El vértice  $v$  representa una célula migratoria en el instante de tiempo  $n$ , es decir, poseen las mutaciones necesarias para efectuar la cascada metastásica.
- $s(v, n) = 5$ : El vértice  $v$  representa una célula micrometastásica en el instante de tiempo  $n$ , es decir, efectuaron la cascada metastásica satisfactoriamente y están colonizando la nueva localización, pero pueden ser destruidas por el sistema inmunitario o fallar en dicha colonización.

Por ultimo, los estados de las celulas inmunológicas:

- $s(v, n) = 6$ : El vértice  $v$  representa una célula inmune en el instante de tiempo  $n$ .
- $s(v, n) = 7$ : El vértice  $v$  representa una célula en estado intermedio en el instante de tiempo  $n$ .

Luego el conjunto de estados tiene la forma:

$$\mathcal{E} = \{0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\} . \quad (3.12)$$

Inicialmente se asigna a cada célula el estado correspondiente a partir de su posición en el tejido de cada localización representada en el autómata, es decir, se reproduce la estructura de los tejidos expuestos en la figura 3.12 a partir de la asignación correspondiente de los distintos estados. A unas pocas células del epitelio del órgano primario se les asigna el estado correspondiente a células cancerígenas tumorales que forman el foco neoplásico inicial. Las transiciones entre los estados de las células están sujetas a las reglas de la función de transición, definidas en las secciones siguientes.

### 3.7. Función de transición general

La dinámica de un autómata se describe mediante una regla de transición local, donde el estado futuro de una célula se deduce de su estado actual y su vecindario. Esta función es espacialmente homogénea, lo que significa que no depende de la ubicación espacial de la célula, aunque puede ser extendida para incluir dependencias temporales o espaciales [12]. En cuanto a la naturaleza de la regla, esta puede ser determinista o estocástica. En un modelo determinista, la aplicación de la regla a una célula devuelve un único estado en el siguiente instante de tiempo. Por otro lado, en un modelo estocástico, la aplicación de la regla a una célula está condicionada por el valor de una variable aleatoria. Esta variable aleatoria determina la probabilidad de la transición en función del estado anterior de la célula y su vecindad [12]

Se mencionó en la sección introductoria las ventajas de los autómatas celulares para razonar en términos de individuos, por lo que están mejor ajustados al problema de modelar poblaciones. Sin embargo, el enfoque tradicional en las distintas ramas de la ciencia es utilizar modelos basados en variables continuas, lo que provoca que la inferencia de la función de transición de estos modelos continuos sea un paso importante a resolver. Comenzamos con las definiciones de configuración global, configuración local, función de transición global y función de transición local:

**Definición 3.13** Una configuración global del autómata  $S(n)$  [12] es un vector que contiene los valores de estado de todas las células del conjunto  $V(G)$  en el instante de tiempo  $n$ :

$$S(n) = (s(v_1, n), s(v_2, n), \dots, s(v_{|V(G)|}, n)), \quad (3.13a)$$

$$S(n) = (s(v_i, n)_{v_i \in V(G)}). \quad (3.13b)$$

El espacio que contiene todas las posibles configuraciones globales del autómata se denota con la letra  $\mathcal{S}$  y se define como  $\mathcal{S} = \mathcal{E}^{|V(G)|}$ . Luego una configuración global toma uno de los valores posibles del espacio  $\mathcal{S}$ , o sea  $S(n) \in \mathcal{S}$ .

**Definición 3.14** Una configuración local del autómata  $S(v, n)$  [12] es un vector que contiene los valores de estado de un subconjunto ordenado de células del conjunto  $V(G)$  en el instante de tiempo  $n$ .

$$S(v, n) = (s(v, n), s(w_1, n), \dots, s(w_{|\mathcal{N}(v)|}, n)), \quad (3.14)$$

En el presente trabajo el subconjunto ordenado de células está conformado por un vértice focal  $v$  y su vecindad  $\mathcal{N}(v)$ , es decir:

$$S(v, n) = (s(v, n), s(w_i, n)_{w_i \in \mathcal{N}(v)}). \quad (3.15)$$

Sin embargo, resulta necesario poder distinguir en una configuración local los vértices que pertenecen a la vecindad inmediata (3.6a) de los que pertenecen a la vecindad distante (3.6b), así como los vértices de cada uno de los órganos de la red. La implementación del autómata debe tener en cuenta estas consideraciones.

**Definición 3.15** La función  $\mathcal{R}(S(v, n))$  [12] que recibe una configuración local  $S(v, n)$  centrada en un vértice focal  $v$  en el instante de tiempo  $n$  y devuelve el estado del vértice  $v$  en el siguiente instante de tiempo  $n+1$  se denomina función de transición local.

$$\boxed{\mathcal{R} : \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|} \rightarrow \mathcal{E}}, \quad (3.16a)$$

$$\boxed{\mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} e_1 & \text{con probabilidad } \rho(S(v, n) \rightarrow e_1) \\ e_2 & \text{con probabilidad } \rho(S(v, n) \rightarrow e_2) \\ \vdots & \dots \\ e_{|\mathcal{E}|} & \text{con probabilidad } \rho(S(v, n) \rightarrow e_{|\mathcal{E}|}) \end{cases}}, \quad (3.16b)$$

donde  $e_i \in \mathcal{E}$ ,  $\forall i \in \{1, 2, \dots, |\mathcal{E}|\}$ ,  $S(v, n) \in \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|}$  y  $\rho(S(v, n) \rightarrow e_i)$  es una probabilidad de transición que expresa la posibilidad de llegar al estado elemental  $e_i$  a partir de la configuración local  $S(v, n)$ . Esta probabilidad de transición satisface las siguientes condiciones:

$$\rho : \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|} \times \mathcal{E} \rightarrow [0, 1], \quad (3.17a)$$

$$\sum_{i=1}^{|\mathcal{E}|} \rho(S(v, n) \rightarrow e_i) = 1. \quad (3.17b)$$

En un autómata celular estocástico la función de transición local sigue una distribución de probabilidad que determina la probabilidad de que cambie el estado actual de una célula de acuerdo a la configuración de su vecindad. Luego el estado de una célula  $v$  en el instante de tiempo  $n+1$  se determina a partir de su estado en el instante de tiempo  $n$ , mediante la aplicación de la función de transición local correspondiente.

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)). \quad (3.18)$$

**Definición 3.16** *La dinámica del sistema se define mediante una función de transición global  $\mathcal{R}_g(S(n))$  [12] que recibe una configuración global del autómata  $S(n)$  en el instante de tiempo  $n$  y se basa en la aplicación de la función de transición local  $\mathcal{R}(S(v, n))$  a todas las células del autómata para obtener la configuración global en el siguiente instante de tiempo  $n+1$ .*

$$\mathcal{R}_g : \mathcal{S} \rightarrow \mathcal{S}, \quad (3.19a)$$

$$\mathcal{R}_g(S(n)) = \mathcal{R}(S(v, n)) \quad \forall v \in V(G). \quad (3.19b)$$

Luego la evolución del autómata hacia una configuración global en el instante de tiempo  $n+1$  se determina a partir de la configuración global en el instante de tiempo  $n$ , mediante la aplicación de la función de transición global.

$$S(n+1) = \mathcal{R}_g(S(n)). \quad (3.20)$$

### 3.7.1. Reglas de la conservación del estado de las células normales y tumorales

El primer conjunto de reglas está vinculado con el comportamiento de las células normales y tumorales definidas en el conjunto de estados del autómata. Según la hipótesis V sobre la invarianza de las células normales, estas permanecen estáticas a lo largo del tiempo. Esto implica que, a menos que exista la presencia de células cancerosas en la vecindad de alguna célula normal, las células normales del autómata mantienen el estado inicial que se les asignó al preparar el modelo para su ejecución. Según la hipótesis IX sobre el proceso de crecimiento simple, una posición ocupada por una célula tumoral permanece ocupada por esta en los instantes de tiempo subsiguientes. Para precisar la función de transición local de este comportamiento se debe definir una nueva función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}}^n(S(v, n))$ .



**Definición 3.17** La función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$ , que recibe una configuración local  $S(v, n)$  en el instante de tiempo  $n$  centrada en una célula  $v$ , devuelve la cantidad de células presentes en la vecindad inmediata  $\mathcal{N}^n(v)$  de dicha configuración local cuyos estados estén contenidos en el subconjunto de estados  $\mathcal{E}' = \{e_1, e_2, \dots, e_{|\mathcal{E}'|}\} \subseteq \mathcal{E}$ .

$$\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n)) = \sum_{\substack{s(w_i, n) \in S(v, n) \\ w_i \in \mathcal{N}^n(v) \\ V_{w_i}(G) = V_v(G)}} \left[ \delta(s(w_i, n), e_1) + \delta(s(w_i, n), e_2) + \dots + \delta(s(w_i, n), e_{|\mathcal{E}'|}) \right], \quad (3.21)$$

donde se puede apreciar que solo se tienen en cuenta las células vecinas inmediatas que pertenecen a la misma localización que la célula  $v$ .

**Definición 3.18** La función  $\delta(s(w, n), e)$  devuelve el valor 1 si la célula  $w$  posee el estado  $e$ , 0 en caso contrario. Formalmente se define como:

$$\delta(s(w, n), e) = \begin{cases} 1 & \text{si } s(w, n) = e \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}. \quad (3.22)$$

En el caso que el conjunto  $\mathcal{E}'$  aparezca en el subíndice de la función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$  representado por un solo estado se asume que  $\mathcal{E}'$  contiene a ese único estado. Finalmente, la función de transición local se define a continuación:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} 0 & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0 \\ 1 & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0 \\ 2 & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0 \\ 3 & \text{si } s(v, n) = 3 \end{cases}. \quad (3.23)$$

Estas reglas indican que si el vértice  $v$  seleccionado para su actualización es una célula normal en el instante de tiempo  $n$ , representado por la condición  $s(v, n) = e$  en el criterio de selección de la regla, donde  $e \in \{0, 1, 2\}$ , y no está en presencia de ninguna célula cancerosa que pueda desplazarla de su posición, representado por la condición  $\mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0$ , esta célula mantiene su estado en el instante de tiempo  $n+1$ . Una célula tumoral mantiene su estado indefinidamente dado por la condición  $s(v, n) = 3$ . En secciones posteriores se exponerán los mecanismos que provocan la aparición de células que presentan los demás estados cancerosos.

La función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$  (3.21) solo toma en cuenta las células vecinas inmediatas de la célula  $v$  que pertenezcan a la misma localización que  $v$  como se aprecia en la condición  $V_{w_i}(G) = V_v(G)$  de la sumatoria. La consideración de que las interacciones entre las células inmediatas están limitadas al interior de cada localización, mientras que la interacción entre localizaciones ocurre a través de las conexiones entre las células distantes, está presente en todas las reglas de transición del autómata. Esto

se deriva de la hipótesis XI sobre las vías de la metástasis, que establece que las únicas vías consideradas son las hemáticas y linfáticas, dejando sin examinar las vías intratorácicas, es decir, que la expansión del tumor pueda penetrar de forma directa los órganos cercanos. Por lo tanto, se puede inferir que todas las células pertenecientes a un tumor cualquiera de la simulación pertenecen a una misma localización.

### 3.7.2. Reglas del crecimiento tumoral

El conjunto de reglas que se define a lo largo de esta sección se relaciona con el comportamiento de las células cancerígenas que conforman una masa tumoral. Dicho comportamiento se define a partir de un grupo de suposiciones que determinan la naturaleza macroscópica del tumor así como las interacciones entre las células cancerígenas y las células normales del tejido. Como se expuso en las hipótesis I y II sobre la progresión idealizada del desarrollo tumoral y las mutaciones de las células cancerígenas respectivamente, el desarrollo del tumor se divide en las etapas avascular y vascular, donde en cada etapa se manifiestan determinados comportamientos característicos relacionados con la expresión de las mutaciones representativas del cáncer.

En este modelo, se simulan dos tipos de tumores: el primario y los tumores secundarios o metástasis. Ambos tipos de tumores se diferencian en las células cancerosas que los componen, su comportamiento y la influencia de los factores ambientales. Durante la fase vascular, un tumor primario y los tumores metástasis están conformados por células que presentan el mismo grado de mutaciones, por lo que se comportan de la misma manera, ambos son capaces de llevar a cabo la invasión, la migración y la metástasis. Sin embargo, según la hipótesis II durante la fase avascular, un tumor primario solo tiene las mutaciones relacionadas con el ciclo celular, mientras que los tumores secundarios tienen todas las mutaciones características del cáncer, lo que afecta su comportamiento. A su vez, la invasión de un tejido sano se traduce en la capacidad del tumor de desplazar a los distintos tipos de células normales correspondientes con estos tejidos de su posición, mediante las fuerzas expansivas causadas por el aumento de la concentración de células cancerígenas en el interior del tumor o por su propia descendencia.

El cáncer representado en el modelo se conoce como carcinoma y tiene su origen en las células epiteliales que revisten los órganos. Un tumor primario se expande dentro del epitelio y hacia el lumen durante la etapa avascular, gracias a la angiogénesis que produce la degradación de la membrana basal y los cambios en la matriz de interacción intercelular. Durante la etapa vascular, la expansión del tumor ocurre en el epitelio y el lumen, y también adquiere la capacidad de invadir el estroma. Por otro lado, una micrometástasis induce la angiogénesis desde el inicio, por lo que puede invadir diferentes tejidos sanos durante la etapa avascular. Aunque la micrometástasis tiene

todos los criterios característicos del cáncer, no empieza a expresar los relacionados con la migración y la metástasis hasta la etapa vascular. La invasión de los tejidos de sostén de un tumor primario en etapa avascular no tiene que ocurrir exactamente en el momento que se comienza a desarrollar la angiogénesis, pero constituye el caso promedio. En cuanto a la influencia de factores externos, una micrometástasis puede ser eliminada del autómatas por dos causas fundamentales: su destrucción por parte del sistema inmunitario o su incapacidad de sobrevivir en el entorno donde crece, donde ambos factores poseen una estrecha relación con la teoría de la semilla y el sustrato expuesta en la sección 2.7. Se asume que un tumor en etapa vascular, sea primario o secundario, no puede ser eliminado por el sistema inmunitario y que se adaptó satisfactoriamente al entorno donde se desarrolla. Con el objetivo de que el autómatas represente todo el ciclo vital del cáncer, un tumor primario durante la etapa avascular no puede ser eliminado por el sistema inmunitario y posee la capacidad de sobrevivir en su localización inicial. Estas caracterizaciones se recogen en el cuadro comparativo 3.2 y el ciclo vital del cáncer representado en este modelo se muestra en la figura 3.13.

Tabla 3.2: Comparación entre los dos tipos de tumores representados tomando en cuenta sus características durante ambas etapas de su desarrollo. *En el cuadro: (\*)* Un tumor secundario en etapa avascular se corresponde con una micrometástasis [6].

| <i>Características</i>                           | <i>Tumor primario</i> |                 | <i>Tumor secundario</i> |                 |
|--|-----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
|  | <i>Avascular</i>      | <i>Vascular</i> | <i>Avascular*</i>       | <i>Vascular</i> |
| <i>Invasión</i>                                  | No                    | Sí              | Sí                      | Sí              |
| <i>Migración</i>                                 | No                    | Sí              | No                      | Sí              |
| <i>Metástasis</i>                                | No                    | Sí              | No                      | Sí              |
| <i>Supervivencia en el entorno de desarrollo</i> | Siempre               | Siempre         | Existe la Probabilidad  | Siempre         |
| <i>Destrucción por el sistema inmunitario</i>    | Nunca                 | Nunca           | Existe la Probabilidad  | Nunca           |

En la presente sección, referente al surgimiento de células tumorales que conforman la masa neoplásica, se expone el procedimiento seguido para definir las reglas que reproducen el crecimiento de un tumor primario en ambas etapas y de los tumores secundarios durante la etapa vascular. La transición entre las etapas avascular y vascular en un tumor primario ocurre de forma natural cuando su población celular alcanza cierto punto, mientras que en una metástasis esta transición está determinada por un proceso conocido como dormancia o latencia<sup>2</sup>. El crecimiento de un tumor secundario durante la etapa avascular y el proceso de dormancia serán expuestas en las secciones 3.7.6 y 3.7.7.

<sup>2</sup>De ahora en adelante cuando se utilice la palabra tumor nos estaremos refiriendo a un tumor primario o a un tumor secundario en etapa vascular, salvo que se especifique lo contrario.

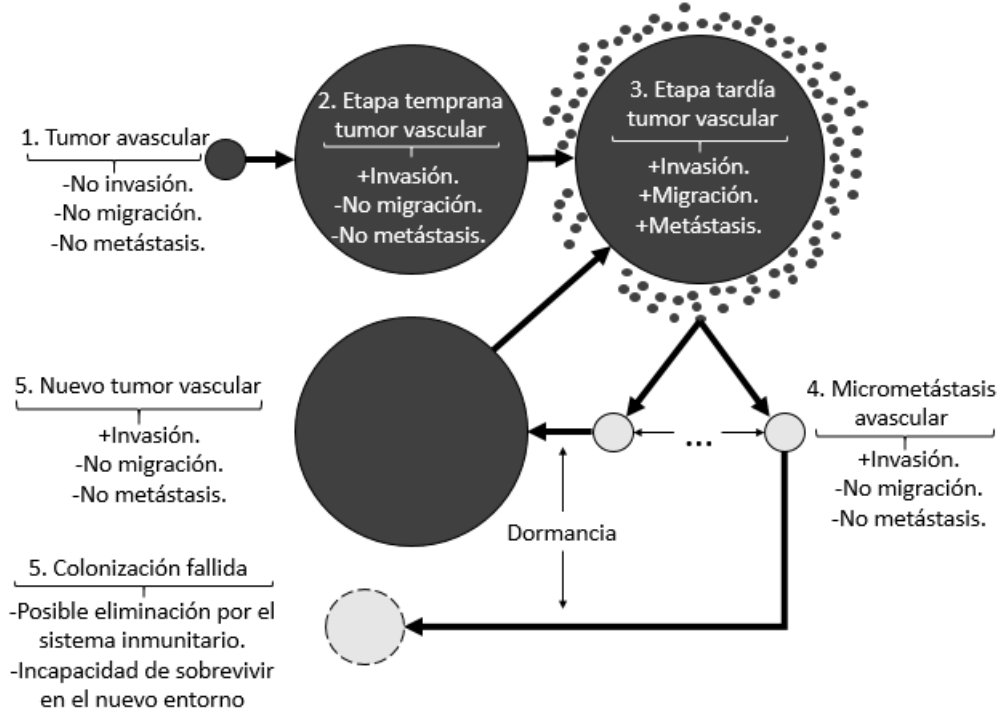


Figura 3.13: Ciclo vital del cáncer representado por el modelo. Como se puede apreciar la única diferencia existente en el modelo entre un tumor primario y uno secundario es su comportamiento durante la etapa avascular, ya que se asume que un tumor primario siempre sobrevive y se desarrolla de forma satisfactoria en su entorno, mientras que una micrometástasis puede fallar en colonizar su nuevo entorno o ser destruida por el sistema inmunitario [6].

Como se mostró anteriormente la vascularización de un tumor es un elemento distintivo de su desarrollo, ya que la difusión de nutrientes permite al propio tumor crecer solo hasta un límite permitido, y es el nuevo suministro de nutrientes proveniente de la neovascularura la que permite que el tumor continúe su crecimiento más allá de dicho límite. Como se mostró en la hipótesis VIII sobre el desarrollo tumoral en función de la población, el modelo asume que la dinámica de un tumor sigue la función de crecimiento logístico de Verhulst [38], presentada a continuación:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = rP(1 - \frac{P}{K}) \\ P(t=0) = P_0 \end{cases}, \quad (3.24)$$

donde se expresa que la variación de la población respecto al tiempo depende de un ritmo de crecimiento  $r$ , la población  $P$  en ese instante de tiempo y un valor  $K$  que representa la capacidad de carga, es decir, la cantidad de individuos de la

población que puede sostener el entorno. La angiogénesis se puede traducir como un aumento de la capacidad de carga  $K$  del entorno, así como un incremento en el ritmo de proliferación celular debido a que la neovascularización constituye un método de suministro más eficiente que la difusión de nutrientes. Por tanto la dinámica global del crecimiento será descrita por dos expresiones: una correspondiente con la etapa avascular y una correspondiente con la etapa vascular, ambas con sus parámetros particulares. Como consecuencia del análisis anterior se adopta la siguiente hipótesis:

**XIV. Interpretación de la neovascularización:** *Se asume que la neovascularización que crece en el interior de un tumor producto de la angiogénesis produce un aumento en la capacidad de carga del entorno y en el ritmo de proliferación del propio tumor.*

En las reglas sobre la conservación del estado de las células normales del autómata (3.23) se especificó que dichas células no cambian de estado salvo que en se encuentren en presencia de células cancerígenas pertenecientes a algún tumor. Esto significa que la regla del crecimiento tumoral se puede definir a partir de esta condición, es decir, las células normales tienen una probabilidad de ser desplazadas de su posición si se encuentran próximas a una o varias células cancerígenas pertenecientes a uno o distintos tumores, o en términos de la función (3.21)  $\mathcal{N}_3^n(S(v,n)) > 0$ . Por tanto las reglas se definen de la siguiente forma:

$$s(v,n+1) = \mathcal{R}(S(v,n)) = \begin{cases} \zeta_0(S(v,n)) & \text{si } s(v,n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v,n)) > 0 \\ \zeta_1(S(v,n)) & \text{si } s(v,n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v,n)) > 0 \\ \zeta_2(S(v,n)) & \text{si } s(v,n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v,n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.25)$$

donde  $\zeta_i(S(v,n)) \in \{i, 3\}$  con  $i \in \{0, 1, 2\}$  son variables aleatorias con la siguiente distribución de probabilidad:

$$P(\zeta_i(S(v,n)) = i) = 1 - \rho(S(v,n) \rightarrow 3), \quad (3.26a)$$

$$P(\zeta_i(S(v,n)) = 3) = \rho(S(v,n) \rightarrow 3). \quad (3.26b)$$

De las expresiones anteriores se infiere que la probabilidad de que una célula normal sea desplazada por una célula cancerígena tiene el valor correspondiente con la evaluación de la probabilidad de transición  $\rho(S(v,n) \rightarrow 3)$ , mientras que la probabilidad de que permanezca en el estado original es  $1 - \rho(S(v,n) \rightarrow 3)$ . Como un tumor siempre se expande hacia posiciones vecinas ocupadas por células normales se puede asegurar que la masa tumoral posee una forma compacta donde cada célula cancerígena posee en su vecindad a otras células cancerígenas, en correspondencia con lo expresado en la hipótesis X sobre la adhesión celular. Esta probabilidad de transición, según la concepción clásica de un autómata celular, debe definirse de forma tal que utilice solamente la información de la configuración local para estimar el valor resultante. En el contexto del presente modelo es necesario que la probabilidad incorpore la información relacionada con el modelo de crecimiento logístico.

### Proceso de inferencia de la regla

La visión tradicional de un autómata celular postula que la función de transición local solo puede tomar como entrada la configuración local de la célula  $v$  seleccionada para su actualización [12]. Sin embargo, este enfoque presenta una limitación ya que no permite simular varios procesos biológicos, tecnológicos y sociales en los que las posibles transiciones dependen de información adicional. En [39] se presenta una metodología para inferir reglas estocásticas de un autómata celular a partir de modelos continuos. Esta metodología introduce conceptos que pueden ser utilizados para expandir la concepción clásica. En este modelo, se combina la probabilidad de transición con las diferentes configuraciones locales posibles, es decir, el criterio de selección de la regla que se debe aplicar en cada caso depende del estado de la configuración local, mientras que la probabilidad de transición se obtiene a partir del modelo continuo. La adopción de estas ideas es especialmente beneficiosa ya que la función de transición local y el criterio de selección de la regla a aplicar se mantienen según la definición clásica, y solo se modifica la probabilidad de transición. Los nuevos argumentos de la probabilidad de transición constituyen dependencias heterogéneas de la función de transición que no están concebidas en la concepción clásica de los autómatas celulares. Se comienza especificando una probabilidad de transición alternativa que reciba la información relevante del modelo continuo [39].

**Definición 3.19** *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.15 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow e_i), \quad (3.27)$$

donde  $\tau(v, n, N_{tum})$  es una función que devuelve el tiempo transcurrido relativo al surgimiento del tumor que intenta expandirse hacia  $v$  en el instante de tiempo  $n$ ; e.g. si el instante de tiempo en que surgió el tumor en cuestión es  $n'$  el tiempo transcurrido relativo es  $n_r = n - n'$ .

El conjunto  $N_{tum}$  contiene la información correspondiente con los instantes de tiempo en que surgieron los tumores contenidos en la simulación. Con el objetivo de ilustrar de forma clara el proceso de inferencia se asume durante esta sección que solo existe un tumor expandiéndose hacia la célula  $v$ . En la sección que se muestra a continuación que trata sobre la inclusión de nuevas hipótesis al modelo se esclarece esta suposición exponiendo un método de resolución de las distintas situaciones de competencia que pueden surgir entre varios tumores cuando se expanden hacia una misma célula. En el algoritmo 3.2 se muestra la implementación de la función  $\tau(v, n, N_{tum})$  a modo de definición donde se tiene en cuenta la suposición hecha anteriormente,  $N^n(v)$  es la función de vecindad inmediata definida en 3.7, la función  $tumor(w)$  devuelve

el identificador único asociado al tumor al que pertenece  $w$  y la función  $s(w, n)$  es el estado de la célula  $w$  en el instante de tiempo  $n$  definida en 3.12. Aunque funciones como  $\tau(v, n, N_{tum})$  pueden ser definidas matemáticamente, se prefiere la definición mediante un algoritmo pues brinda información adicional sobre la implementación del autómata celular.

---

**Algoritmo 3.2:** Definición de la función  $\tau(v, n, N_{tum})$ .

---

**Datos:**  $v, n, N_{tum}$   
**Resultado:**  $n_r$

```

1 para  $w \in N^n(v)$  hacer
2   si  $s(w, n) = 3$  entonces
3      $n_r = n - N_{tum}[tumor(w)];$ 
4     devolver  $n_r$ ;
5   fin
6 fin
```

---

Se reescribe la regla de la aparición de células tumorales (3.25) tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa propuesta en (3.19) como:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.28)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias  $\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) \in \{i, 3\}$  con  $i \in \{0, 1, 2\}$  quedaría como:

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) = i) = 1 - \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.29a)$$

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) = 3) = \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3). \quad (3.29b)$$

El cálculo de la probabilidad de transición  $\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3)$  se define a partir de la ecuación de crecimiento logístico de Verhulst. Primero se debe escribir la ecuación de crecimiento de forma tal que podamos expresar la variación de la población desde un instante de tiempo  $n$  hacia el instante  $n+1$ . Para valores pequeños de  $\Delta t$ , la derivada de la ecuación de crecimiento se puede determinar de forma aproximada como:

$$\frac{dP(t)}{dt} \approx \frac{P(t + \Delta t) - P(t)}{\Delta t}, \quad (3.30a)$$

$$P'(t) \approx \frac{P(t + \Delta t) - P(t)}{\Delta t}, \quad (3.30b)$$

$$\Delta t P'(t) \approx P(t + \Delta t) - P(t), \quad (3.30c)$$

$$P(t + \Delta t) - P(t) \approx \Delta t P'(t), \quad (3.30d)$$

luego si tomamos el tiempo  $t$  como una variable discreta, y hacemos  $t = n\Delta t$ , obtenemos:

$$P(n\Delta + \Delta t) - P(n\Delta t) \approx \Delta t P'(n\Delta t), \quad (3.31a)$$

$$P((n+1)\Delta t) - P(n\Delta t) \approx \Delta t P'(n\Delta t). \quad (3.31b)$$

La expresión (3.31b) se interpreta como la variación de la población del tumor entre los instantes de tiempo  $n$  y  $n+1$  como se puede apreciar en la parte izquierda  $P((n+1)\Delta t) - P(n\Delta t)$ . El tiempo que transcurre en el modelo continuo entre los instantes de tiempo  $n$  y  $n+1$  del autómata celular es  $\Delta t$ . Se infiere de (3.31b) que la probabilidad de transición  $\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3)$  se calcula mediante  $P'(t)$ . A partir de (3.24), sujeta a la condición inicial, se obtiene (ver apéndice 5.4 para el proceso de resolución):

$$P(t) = \frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}}, \quad (3.32)$$

cuya derivada  $P'(t)$  finalmente tiene la forma (ver apéndice 5.5 para el proceso de derivación):

$$P'(t) = \frac{P_0 K r e^{rt} (K - P_0)}{(P_0 e^{rt} + K - P_0)^2}. \quad (3.33)$$

Se expuso anteriormente que la probabilidad de transición  $\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3) \in [0, 1]$ , lo cual no ocurre con la función  $P'(t)$ , por lo que es necesario analizar su imagen. Con este objetivo derivamos la función  $P'(t)$  para buscar los puntos estacionarios (ver apéndice 5.6 para el proceso de derivación), obteniéndose:

$$P''(t) = \frac{P_0 K r^2 e^{rt} (P_0 - K) (P_0 e^{rt} + P_0 - K)}{(P_0 e^{rt} + K - P_0)^3}, \quad (3.34)$$

donde se infiere que  $P'(t)$  posee un máximo cuando:

$$t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}, \quad (3.35)$$

evaluando  $P'(t)$  en este valor de  $t$  obtenemos la probabilidad máxima de crecimiento:

$$P' \left( t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0} \right) = \frac{Kr}{4}. \quad (3.36)$$

Por tanto  $P'(t)$  alcanza su valor máximo en el punto  $(\frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}, \frac{Kr}{4})$ , donde este valor depende directamente de la capacidad de carga  $K$  y del ritmo de crecimiento  $r$ , devolviendo el intervalo de probabilidad  $[0, \frac{Kr}{4}]$ . Supongamos que  $\rho_{max}$  es el valor



máximo de la función  $P'(t)$  en su dominio, de tal forma que  $P'(t) \in [0, \rho_{max}]$  sujeto a la condición  $\rho_{max} \leq 1$ . Despejando la siguiente desigualdad:

$$\frac{Kr}{4} \leq \rho_{max}, \quad (3.37)$$

se obtiene la condición necesaria para que la función  $P'(t) \in [0, \rho_{max}]$ , quedando:

$$r \leq \frac{4\rho_{max}}{K}. \quad (3.38)$$

Mediante la condición (3.38) se puede asegurar que la probabilidad de crecimiento tumoral que se obtiene mediante la evaluación de  $P'(t)$  pertenece al intervalo  $[0, \rho_{max}]$ , permitiendo un mecanismo de ajuste del modelo mediante la adecuada selección de  $\rho_{max}$ . Este mecanismo de ajuste se sustenta en el hecho de que los modelos de autómatas que se recogen en trabajos anteriores se dividen en dos clases generales: los que reproducen un modelo concebido específicamente para la reproducción del crecimiento de tumores como [40], y los que reproducen un modelo general de crecimiento y lo adaptan al caso específico del crecimiento de tumores como [32, 25, 9], categoría a la que pertenece el presente trabajo. En el segundo tipo de trabajos es común encontrar este mecanismo en la forma de una probabilidad base como se aprecia en [32]. La condición 3.38 está expresada en base a  $r$  dado que el valor de  $\rho_{max}$  se selecciona a priori y  $K$  se determina directamente a partir de la información existente acerca del proceso de crecimiento de un tumor, mientras que el proceso de estimar  $r$  carece de una metodología por lo que es imprescindible poseer la mayor cantidad de información acerca de su valor. Las estimaciones de estos valores se llevan a cabo en la sección 4.

A partir de las hipótesis VIII y XIV sobre el desarrollo tumoral en función de la población y la interpretación de la neovasculatura respectivamente, se infiere que el crecimiento de la población tumoral se describe mediante dos expresiones correspondientes a las etapas avascular y vascular, cada una con sus valores propios del ritmo de crecimiento  $r$  y capacidad de carga  $K$ . Se puede deducir que ambas etapas poseen también valores propios de población inicial  $P_0$ , donde la población inicial de la etapa vascular  $P_0^v$  se corresponde con la capacidad de carga del entorno durante la etapa avascular  $K_a$ , es decir,  $K_a = P_0^v$ . Análogamente se pueden definir a priori valores de probabilidad máximos  $\rho_{max}$  para cada una de estas etapas. Finalmente las probabilidades de transición, con  $t = n\Delta t$ , quedarían como:

$$\rho_a(n\Delta t) = \frac{P_0^a K_a r_a e^{r_a n\Delta t} (K_a - P_0^a)}{(P_0^a e^{r_a n\Delta t} + K_a - P_0^a)^2}, \quad (3.39a)$$

$$\rho_v(n\Delta t) = \frac{P_0^v K_v r_v e^{r_v n\Delta t} (K_v - P_0^v)}{(P_0^v e^{r_v n\Delta t} + K_v - P_0^v)^2}. \quad (3.39b)$$

Utilizando las expresiones (3.39a, 3.39b) y diferenciando las etapas del desarrollo tumoral en base a un nuevo parámetro  $n_a$  que indica el período de tiempo que dura la etapa avascular, escribimos la probabilidad de transición  $\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3)$  como:

$$\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3) = \begin{cases} \rho_a(\tau(v, n, N_{tum})\Delta t) & \text{si } \tau(v, n, N_{tum}) \leq n_a \\ \rho_v((\tau(v, n, N_{tum}) - n_a)\Delta t) & \text{si } \tau(v, n, N_{tum}) > n_a \end{cases} \quad (3.40)$$

Nótese en la expresión para el cálculo de  $\rho_v$  que el tiempo que se utiliza como parámetro es el relativo al inicio de la etapa vascular, es decir,  $\tau(v, n, N_{tum}) - n_a$ . La expresión (3.40) se conoce como probabilidad de transición general del crecimiento tumoral y se utiliza como base para la definición de las probabilidades particulares para el desplazamiento de cada tipo de célula normal del autómata. En los segmentos siguientes se exponen las hipótesis del modelo que se relacionan con las direcciones de expansión y el crecimiento del tumor hacia distintos tipos de tejidos.

### Inclusión de nuevas hipótesis

El uso de la probabilidad de transición (3.40) en este formato presenta dos desventajas. Primero, solo considera un tumor expandiéndose hacia la posición de la célula  $v$ , lo que podría no ser adecuado en situaciones donde varios tumores compiten por expandirse hacia la misma posición. En tales casos, la regla del crecimiento tumoral debe reflejar esta competencia. Segundo, la probabilidad de transición solo se expresa en términos de  $\rho_a(n\Delta t)$  y  $\rho_v(n\Delta t)$ , ignorando la influencia de otros factores en el crecimiento, como la dirección y la velocidad de la expansión tumoral. Estos factores se han demostrado en varias investigaciones [25] que afectan la dirección de la expansión del tumor y la migración de las células cancerosas durante la metástasis. Por lo tanto, es necesario modificar la regla del crecimiento tumoral para incluir estos factores. Comenzamos planteando las siguientes hipótesis del modelo:

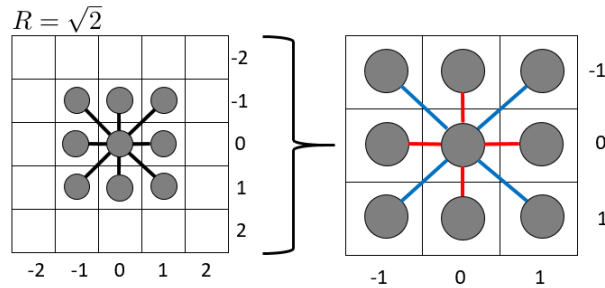


Figura 3.14: Representación de las distintas velocidades de expansión representadas en el modelo según la configuración de vecindad utilizada. Las líneas rojas en el diagrama derecho indican una mayor velocidad de expansión que las líneas azules. Esta noción de velocidad se basa en la distancia entre estas células.

- XV. **Situaciones de competencia tumorales:** *En las situaciones de competencia de varios tumores por expandirse a una misma posición se asume que el valor de la probabilidad de transición se corresponde con el tumor con mayor probabilidad de expansión en ese momento. Si el tumor finalmente se expande hacia dicha posición de forma satisfactoria, la nueva célula cancerígena pertenece a dicho tumor.*
- XVI. **Vectores de concentración de nutrientes:** *Se asume que la concentración de nutrientes aumenta a medida que nos aproximamos a los tejidos de sostén y a la vasculatura del organismo. Este hecho se representa mediante uno o varios vectores en los órganos del conjunto de células del autómatas que indica las direcciones en que aumenta la concentración de los nutrientes.*
- XVII. **Sesgo direccional del crecimiento tumoral:** *Se asume que la probabilidad de que aumente la población celular de un tumor se ve afectada por la concentración de los nutrientes. Este hecho constituye un sesgo en la dirección del crecimiento del tumor, que se traduce en la tendencia a expandirse hacia la mayor concentración.*
- XVIII. **Velocidad de expansión tumoral:** *Se asume que la velocidad de expansión tumoral depende de la distancia entre las células tumorales y la célula sana que intentan desplazar, que disminuye a medida que aumenta la distancia.*

La hipótesis XV se basa en la idea de que las proximidades de una neoplasia con un cierto nivel de desarrollo resulta en una menor concentración de nutrientes en comparación con un tejido sano, ya que la masa tumoral consume una cantidad significativa de los mismos. Por lo tanto, cualquier tumor con un desarrollo inferior, especialmente uno que tiene un bajo grado o nulo de vascularización, no tiende a expandirse hacia un tumor más grande que absorbe la mayoría de los nutrientes provenientes de la difusión. Esta suposición se fortalece con la hipótesis XVII y con la naturaleza oportunista y autoregulada del crecimiento tumoral. La hipótesis XVII permite explicar la expansión del tumor en las distintas capas de tejidos que conforman los órganos. Los tumores sólidos tienden a penetrar el estroma en busca de estos nutrientes, incluso si tienen una mayor densidad, lo que les permite crecer hacia el lumen del órgano aunque presente una densidad nula. Para representar estas nuevas hipótesis del modelo, es necesario reescribir la definición de la probabilidad de transición alternativa (3.19) como se muestra a continuación:

**Definición 3.20** *La función de transición local definida en 3.19 se reescribe obteniéndose una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow e_i), \quad (3.41)$$

**Algoritmo 3.3:** Definición de la función  $\tau(v, n, N_{tum})$ .**Datos:**  $v, n, N_{tum}$ **Resultado:**  $n_r$ 

```

1  $n_r = \{\}$ ;
2 para  $w \in N^n(v)$  hacer
3   si  $s(w, n) = 3$  entonces
4      $n' = n - N_{tum}[tumor(w)];$ 
5      $n_r = n_r \cup \{n'\};$ 
6   fin
7 fin
8 devolver  $n_r$ ;

```

donde  $\tau(v, n, N_{tum})$  es una función que devuelve el conjunto de todos los tiempos transcurridos relativos al surgimiento de los tumores que intentan expandirse hacia  $v$  en el instante de tiempo  $n$ ; e.g. si los instantes de tiempo en que surgieron los tumores en cuestión conforman el conjunto  $\{n'_1, n'_2, \dots, n'_m\}$  con  $m$  la cantidad de tumores, el conjunto de tiempos transcurridos relativos es  $n_r = \{n - n'_1, n - n'_2, \dots, n - n'_m\}$ .

En el algoritmo 3.3 se muestra la implementación de la nueva función  $\tau(v, n, N_{tum})$  a modo de definición donde se tiene en cuenta la hipótesis XV sobre las situaciones de competencia tumorales,  $N^n(v)$  es la función de vecindad inmediata definida en 3.7, la función  $tumor(w)$  devuelve el identificador único asociado al tumor al que pertenece  $w$  y la función  $s(w, n)$  es el estado de la célula  $w$  en el instante de tiempo  $n$  definida en 3.12. Se reescribe la regla del crecimiento tumoral (3.28) tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.41) como:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.42)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias  $\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) \in \{i, 3\}$  con  $i \in \{0, 1, 2\}$  quedaría como:

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) = i) = 1 - \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.43a)$$

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) = 3) = \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3). \quad (3.43b)$$

De acuerdo a la hipótesis XV sobre situaciones de competencia tumorales, la probabilidad de transición (3.40) debe depender de las probabilidades de expansión de cada uno de los tumores cuyos tiempos transcurridos relativos se encuentran en  $\tau(v, n, N_{tum})$ . Como se adopta la norma general que solo se expande el tumor con

mayores posibilidades esta probabilidad de transición puede ser escrita, tomando en cuenta la definición (3.20), como:

$$\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3) = \max[\rho(n_1 \rightarrow 3), \rho(n_2 \rightarrow 3), \dots, \rho(n_m \rightarrow 3)], \quad (3.44)$$

donde  $n_i \in \tau(v, n, N_{tum})$  con  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  y  $m = |\tau(v, n, N_{tum})|$ . La función  $\rho(n_i \rightarrow 3)$  es la aplicación individual de la probabilidad de transición a cada tumor contenido en el conjunto devuelto por la función  $\tau(v, n, N_{tum})$ . Se puede apreciar que el valor de la probabilidad de transición global se corresponde con el máximo de las probabilidades de expansión de cada uno de los tumores que compiten por la posición de la célula  $v$ . La aplicación particular se escribe a partir de la probabilidad de transición general del crecimiento tumoral (3.40):

$$\rho(n_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}. \quad (3.45)$$

Continuando con el proceso de incorporación de nuevas hipótesis a la probabilidad de transición general del crecimiento tumoral, la hipótesis XVII sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral indica que la expansión de un tumor tiende a producirse hacia una mayor concentración de nutrientes. Con el objetivo de simular la variación de dicha concentración en el tejido y tomando en cuenta la hipótesis XVI sobre los vectores de concentración de nutrientes se plantean las siguientes definiciones:

**Definición 3.21** *Una región se define como:*

$$R_i = \{v \mid v \in V(G) : (x_{min} \leq v_x < x_{max}) \wedge (y_{min} \leq v_y < y_{max}) \wedge (z_{min} \leq v_z < z_{max})\}, \quad (3.46)$$

donde  $x_{min}$ ,  $y_{min}$  y  $z_{min}$  son los valores extremos inferiores de la región definida, mientras que  $x_{max}$ ,  $y_{max}$  y  $z_{max}$  son los valores extremos superiores de la región definida. Las regiones definidas constituyen una partición del conjunto de vértices del grafo  $V(G)$ .

**Definición 3.22** *Un vector de concentración expresa una dirección hacia la cual aumenta el valor de la disponibilidad de nutrientes, tomando como regla general que el aumento ocurre en dirección a los tejidos de sostén y a su vasculatura. Para simular condiciones heterogéneas en el interior de los órganos cada uno de estos vectores está asociado a una y solo una región dentro del mismo. El conjunto de vectores de concentración se denota como  $B$ , donde  $B_i$  es el conjunto de vectores asociados al órgano  $i$  y  $B_{ij}$  es el conjunto de vectores asociados al órgano  $i$  y a la región  $R_j$  que pertenece a ese órgano.*

Por ejemplo en los diagramas izquierdo y centro de los cortes de tejidos mostrados en la figura 3.12 correspondientes con el aparato digestivo y las vías aéreas inferiores del sistema respiratorio la variación de la concentración de nutrientes se puede representar mediante un vector que parte desde el tejido epitelial y apunta perpendicularmente hacia el estroma. En el caso del diagrama derecho de la figura 3.12 correspondiente con el hígado no hay necesidad de representar ningún vector ya que la vasculatura está presente de manera uniforme en el órgano haciendo de la concentración de nutrientes una magnitud homogénea.

Generalmente se utiliza la similitud coseno para determinar el grado de similitud existente entre dos vectores mediante el valor del coseno del menor ángulo comprendido entre ellos. En el presente trabajo se evalúan las similitudes coseno entre todos los vectores del conjunto  $B$  que pertenecen a la región donde se localiza el tumor y el vector formado entre el centroide del tumor y la célula  $v$  hacia el que se está expandiendo, tomando la mayor similitud como medida. Se interpreta esta medida como un coeficiente de las probabilidades de transición de cada etapa del tumor  $\rho_a(n\Delta t)$  y  $\rho_v(n\Delta t)$ , de manera el crecimiento se ve sesgado hacia la mayor concentración de nutrientes. A partir de lo expuesto anteriormente se plantean las siguientes definiciones:

**Definición 3.23** Sean dos células  $v$  y  $w$  del conjunto  $V(G)$ . Un vector  $\overrightarrow{\nu_{vw}}$  entre las células  $v$  y  $w$  se define como:

$$\overrightarrow{\nu_{vw}} = (v_x - w_x, v_y - w_y, v_z - w_z). \quad (3.47)$$

**Definición 3.24** Sean dos vectores  $\vec{v}_1$  y  $\vec{v}_2$ , se define la similitud coseno  $\beta(\vec{v}_1, \vec{v}_2)$  como el coseno del menor ángulo, denotado como  $\alpha$ , comprendido entre ellos y se determina como:

$$\beta(\vec{v}_1, \vec{v}_2) = \cos \alpha = \frac{\vec{v}_1 \cdot \vec{v}_2}{|\vec{v}_1| \times |\vec{v}_2|}. \quad (3.48)$$

Como siempre toma el menor ángulo comprendido entre los vectores, el mayor ángulo comprendido posible es  $\pi$  donde la similitud toma valor  $-1$ , que es el caso donde ambos vectores tienen direcciones opuestas. El menor ángulo comprendido es 0 donde la similitud toma valor 1, correspondiente con el caso donde ambos vectores apuntan hacia la misma dirección. La similitud toma valor 0 cuando el ángulo es  $\pi/2$ . Luego los valores posibles de la similitud coseno son:

$$\beta(\vec{v}_1, \vec{v}_2) = \cos \alpha \in \begin{cases} [0, 1] & \text{si } \alpha \in \left[0, \frac{\pi}{2}\right) \\ [-1, 0] & \text{si } \alpha \in \left[\frac{\pi}{2}, \pi\right] \end{cases}. \quad (3.49)$$

Como se observa, el valor de similitud varía entre  $-1$  y 1. La interpretación de los valores negativos puede ser problemática al usarlos como un coeficiente de probabilidad. Para penalizar el crecimiento tumoral opuesto a los vectores de concentración de

nutrientes y favorecerlo cuando este crecimiento ocurre en la misma dirección, se utiliza una aplicación lineal que transforma el intervalo  $[-1, 1]$  de los valores de similitud en el intervalo  $[0.5, 1.5]$ . De esta manera, se penaliza la probabilidad de expansión al multiplicarse por 0.5 si este crecimiento es contrario a la dirección indicada por los vectores de concentración de nutrientes, o se favorece al multiplicarse por 1.5 si ocurre en la misma dirección que la indicada por los vectores de concentración de nutrientes. De esta forma, se mantiene el equilibrio del crecimiento tumoral. En caso de que una probabilidad supere el valor de 1 al ser multiplicada por algún coeficiente definido en el presente modelo, su valor se establece en 1. Es importante aclarar que si se considera el valor 0 como penalización del crecimiento tumoral, se invalidaría la posibilidad de expansión contraria a la dirección indicada por los vectores de concentración de nutrientes. Esta nueva similitud alternativa se define a continuación:

**Definición 3.25** Sean dos vectores  $\vec{\nu}_1$  y  $\vec{\nu}_2$ , se define la similitud coseno alternativa  $\beta_{alt}(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2)$  como:

$$\beta_{alt}(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) = \frac{1}{2}\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) + 1. \quad (3.50)$$

La similitud coseno alternativa  $\beta_{alt}(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) \in [0.5, 1.5]$  cuando  $\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) \in [-1, 1]$ .

A partir de la expresión 3.50 se declara el coeficiente de la probabilidad de transición  $\beta_{tum}(v, l)$  como se muestra a continuación:

**Definición 3.26** La función  $\beta_{tum}(v, l)$ , que recibe una célula  $v$  y un tumor  $l$ , devuelve la máxima similitud coseno alternativa entre el vector  $\vec{\nu}_{vl}$  y cada uno de los vectores de concentración del conjunto  $B$  que pertenecen al mismo órgano que el tumor  $l$ , es decir:

$$\beta_{tum}(v, l) = \max \left[ \beta_{alt}(\vec{b}_{ij1}, \vec{\nu}_{vl}), \beta_{alt}(\vec{b}_{ij2}, \vec{\nu}_{vl}), \dots, \beta_{alt}(\vec{b}_{ijm}, \vec{\nu}_{vl}) \right], \quad (3.51)$$

donde  $\vec{b}_{ijk} \in B_{ij}$  con  $k \in \{1, 2, \dots, m\}$  y  $m = |B_{ij}|$  son los vectores de concentración asociados a la región  $R_j$  del órgano  $i$  a la que pertenece la célula  $v$ , o sea,  $v \in R_j$ , y  $\vec{\nu}_{vl}$  es el vector formado por el célula  $v$  y el centroide del tumor  $l$ , donde el centroide constituye el punto de aplicación y  $v$  el extremo del vector.

Las definiciones de un vector de expansión y del centroide del tumor se presentan a continuación:

**Definición 3.27** Sea  $l = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  con  $m = |l|$  un conjunto que contiene las células pertenecientes a un tumor cualquiera representado en el autómata. El centroide de dicho tumor se denota como  $c_l$  y se define como el promedio de las componentes de las células del conjunto, es decir:

$$c_l = \left( \frac{w_{1x} + w_{2x} + \dots + w_{mx}}{m}, \frac{w_{1y} + w_{2y} + \dots + w_{my}}{m}, \frac{w_{1z} + w_{2z} + \dots + w_{mz}}{m} \right). \quad (3.52)$$

**Definición 3.28** Sea el centroide  $c_l$  de un tumor cualquiera  $l$  y una célula  $v$  hacia el que se está expandiendo dicho tumor. A partir de la expresión (3.47) se define el vector de expansión  $\vec{\nu}_{vl}$  entre el centroide del tumor  $c_l$  y la célula  $v$  como:

$$\vec{\nu}_{vl} = (v_x - c_{lx}, v_y - c_{ly}, v_z - c_{lz}). \quad (3.53)$$

Según la hipótesis XVIII la velocidad de expansión tumoral depende de la distancia a la que se encuentran las células tumorales de las células normales que intentan desplazar. La noción consiste en tomar la mayor velocidad de entre todas las células tumorales pertenecientes a un mismo tumor presentes en la vecindad de la célula normal. Para este fin se definen las siguientes funciones:

**Definición 3.29** La función  $N(v, l)$ , que recibe una célula normal  $v$  y un tumor  $l$ , devuelve el conjunto de células vecinas inmediatas de  $v$  tales que pertenecen al tumor  $l$  y que pertenezcan al mismo órgano, es decir:

$$N(v, l) = \{w \mid w \in \mathcal{N}^n(v) \wedge w \in l \wedge V_v(G) = V_w(G)\}. \quad (3.54)$$

**Definición 3.30** La función  $\gamma(v, w)$ , que recibe una célula normal  $v$  y una tumoral  $w$ , devuelve la velocidad de expansión tumoral en dependencia de la distancia euclidiana (Def. 3.10) existente entre ellas, es decir:

$$\gamma(v, w) = \begin{cases} 0.5 & \text{si } d_E(v, w) > 1 \\ 1.5 & \text{si } d_E(v, w) = 1 \end{cases}. \quad (3.55)$$

A partir de la expresión 3.55 se declara el coeficiente de la velocidad de expansión tumoral  $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$  como se muestra a continuación:

**Definición 3.31** La función  $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$ , que recibe una célula normal  $v$  y las células vecinas a esta  $N(v, l)$  que pertenecen al tumor  $l$ , devuelve el máximo valor de velocidad entre la célula normal  $v$  y cada una de las células tumorales vecinas que pertenecen al conjunto  $N(v, l)$ , es decir:

$$\gamma_{tum}(v, N(v, l)) = \max[\gamma(v, w_1), \gamma(v, w_2), \dots, \gamma(v, w_m)], \quad (3.56)$$

donde  $w_i \in N(v, l)$  con  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  y  $m = |N(v, l)|$ .

Hasta el momento se han definido dos nuevos coeficientes de sesgo direccional del crecimiento tumoral  $\beta_{tum}(v, l)$  y  $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$  que se desean incluir a la aplicación particular de la probabilidad de transición general de la división celular expuesta en (3.45). Con el objetivo de representar estas nuevas hipótesis del modelo es necesario reescribir la definición de la probabilidad de transición (3.20) como se muestra a continuación:



**Definición 3.32** La función de transición local definida en 3.20 se reescribe obteniéndose una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow e_i), \quad (3.57)$$

donde  $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$  es una función que devuelve un conjunto compuesto por tuplas correspondientes con cada tumor que intenta expandirse hacia  $v$  en el instante de tiempo  $n$  que contienen el tiempo transcurrido relativo al surgimiento de dicho tumor y el conjunto de células que lo conforman. El conjunto  $L_{tum}$  contiene la información correspondiente con los conjuntos de células que conforman los tumores contenidos en la simulación.

En el algoritmo 3.4 se muestra la implementación de la función  $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$  a modo de definición donde  $N^n(v)$  es la función de vecindad inmediata definida en 3.7, la función  $tumor(w)$  devuelve el identificador único asociado al tumor al que pertenece  $w$  y la función  $s(w, n)$  es el estado de la célula  $w$  en el instante de tiempo  $n$  definida en 3.12.

---

**Algoritmo 3.4:** Definición de la función  $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ .

---

**Datos:**  $v, n, N_{tum}, L_{tum}$   
**Resultado:**  $L$

```

1  $L = \{\}$ ;
2 para  $w \in N^n(v)$  hacer
3   si  $s(w, n) = 3$  entonces
4      $l = L_{tum}[tumor(w)]$ ;
5      $n_r = n - N_{tum}[tumor(w)]$ ;
6      $L = L \cup \{\langle n_r, l \rangle\}$ ;
7   fin
8 fin
9 devolver  $L$ ;
```

---

Se reescribe la regla del crecimiento tumoral (3.42) tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.57) como:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.58)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias  $\zeta_i(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$  en  $\{i, 3\}$  con  $i \in \{0, 1, 2\}$  quedaría como:

$$P(\zeta_i(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = i) = 1 - \rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.59a)$$

$$P(\zeta_i(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3). \quad (3.59b)$$

La probabilidad de transición  $\rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$  se escribe de forma análoga a la expresión (3.44) de acuerdo a la hipótesis XV sobre situaciones de competencia tumorales y tomando en cuenta la definición (3.32), como:

$$\rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.60)$$

donde  $n_i$  y  $l_i$  son los valores de la tupla  $\langle n_i, l_i \rangle \in \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$  con  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  y  $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$  correspondiente con el  $i$ -ésimo tumor que se intenta expandir hacia  $v$ . La función  $\rho(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$  es la aplicación individual de la probabilidad de transición a cada tumor contenido en el conjunto devuelto por la función  $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ . A partir de las expresiones (3.60, 3.51, 3.56) se reescribe la aplicación particular de la probabilidad de transición general de la división celular como:

$$\rho(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases} \quad (3.61)$$

Finalmente, la probabilidad de transición general del crecimiento tumoral representa cómo las células normales son desplazadas por las células cancerosas de la masa tumoral, replicando diversas situaciones de competencia entre tumores, sesgos direccionales basados en la concentración de nutrientes y velocidades de expansión tumoral. Sin embargo, esta forma general aún no describe las mecánicas específicas de expansión tumoral hacia los distintos tipos de tejidos. Por lo tanto, es necesario especificar el cálculo de dicha probabilidad en función del tipo de célula normal desplazada.

### Probabilidades de transición particulares

Se ha definido hasta ahora una probabilidad de transición general del crecimiento tumoral, pero es evidente que la invasión de diferentes tipos de tejidos normales ocurre bajo condiciones específicas. Debido a los diversos tipos de células normales representadas en el autómata, se deben describir las condiciones que provocan la penetración de los tejidos conformados por dichas células. Como se mencionó al principio de esta sección, un tumor primario durante la etapa avascular es incapaz de invadir los tejidos de soporte pero su expansión puede ocurrir dentro del epitelio donde se originó y hacia el lumen, ambos procesos están influenciados por sesgos direccionales basados en los vectores de concentración de nutrientes. Es durante la etapa vascular cuando gana la capacidad de invadir el estroma debido a la angiogénesis. Un tumor secundario durante la etapa vascular tiene la capacidad de invadir el lumen, el epitelio y los tejidos de soporte del órgano, ya que constituye la evolución de una micrometástasis que ya poseía dichas capacidades. Las distribuciones de probabilidad de las variables aleatorias  $\zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$ ,  $\zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$  y  $\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$  están planteadas en función de la probabilidad de transición

general definida en (3.61), pero según las descripciones anteriores, es necesario escribir de forma particular cada probabilidad de transición según el tipo de célula desplazada. Luego, la distribución de probabilidad de estas variables aleatorias quedaría como:

$$P(\zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 0) = 1 - \rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62a)$$

$$P(\zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62b)$$

$$P(\zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 1) = 1 - \rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62c)$$

$$P(\zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62d)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 2) = 1 - \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62e)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62f)$$

donde se expone que la probabilidad de que una célula normal sea desplazada de su posición y cambie al estado 3 depende de una probabilidad de transición que constituye una particularización de la probabilidad de transición general (3.61). Se destaca que la probabilidad de transición  $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$  es la encargada de describir la invasión tumoral, y las probabilidades de transición referentes al desplazamiento de las células epiteliales y el lumen poseen la misma expresión para su cálculo. Luego las probabilidades de transición particulares  $\rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$  y  $\rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$  se reescriben como se muestra a continuación:

$$\rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho_0(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho_0(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho_0(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.63a)$$

$$\rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho_1(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho_1(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho_1(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.63b)$$

$$\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.63c)$$

$$\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.63d)$$

donde  $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$ . De las expresiones para el cálculo de  $\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$  y  $\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$  se infiere que la expansión de un tumor ocurre hacia estos dos tejidos durante las etapas avascular y vascular. La probabilidad de transición particular  $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$  se reescribe como se muestra a continuación:

$$\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho_2(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho_2(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho_2(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.64a)$$

$$\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} 0 & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.64b)$$

donde  $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$ . Se infiere de la expresión para el cálculo de  $\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$  que la expansión de un tumor durante la etapa avascular no penetra el tejido de sostén, por tanto la probabilidad correspondiente se anula. Las expresiones anteriores pueden ser escritas de forma más simple si utilizamos una función tipo Heaviside que devuelva el valor 1 si el tumor  $l$  está en etapa avascular, o 0 si está en etapa vascular. Esta función se define como:

**Definición 3.33** *La función  $H(n)$ , que recibe un instante de tiempo  $n$ , devuelve el valor 1 si  $n$  es menor o igual que  $n_a$ , o 0 si es mayor estricto que  $n_a$ , es decir:*

$$H(n) = \begin{cases} 1 & \text{si } n \leq n_a \\ 0 & \text{si } n > n_a \end{cases}. \quad (3.65)$$

Finalmente las probabilidades de transición  $\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ ,  $\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$  y  $\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$  utilizando la expresión 3.65 quedan planteadas como se muestra a continuación:

$$\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \gamma_{tum}(v, N(v, l_i))\beta_{tum}(v, l_i) [H(n_i)\rho_a(n_i\Delta t) + (1 - H(n_i))\rho_v((n_i - n_a)\Delta t)], \quad (3.66a)$$

$$\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \gamma_{tum}(v, N(v, l_i))\beta_{tum}(v, l_i) [H(n_i)\rho_a(n_i\Delta t) + (1 - H(n_i))\rho_v((n_i - n_a)\Delta t)], \quad (3.66b)$$

$$\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = (1 - H(n_i))\gamma_{tum}(v, N(v, l_i))\beta_{tum}(v, l_i)\rho_v((n_i - n_a)\Delta t). \quad (3.66c)$$

### 3.7.3. Regla del surgimiento de células migratorias

A lo largo de esta sección se presentan reglas que comprenden el comportamiento de las células cancerígenas migratorias, desde las condiciones de su surgimiento hasta su desplazamiento a través de la ECM del tejido de sostén. Es posible que una célula se mueva gracias a los cambios de la matriz de interacción provocados por las proteínas involucradas en el control de la movilidad y la supresión de reguladores de la migración. En (2.7) se expusieron los cambios que debe sufrir una célula cancerígena tumoral para que se transforme en una célula migratoria y consisten en la pérdida de la capacidad de adhesión celular y alteraciones de la matriz de interacción intercelular [6].

La metástasis es la última característica distintiva del cáncer en adquirirse, según la hipótesis II sobre las mutaciones de las células cancerosas, y solo ocurre cuando el tumor ya ha llevado a cabo la angiogénesis y su desarrollo está avanzado. En este modelo, se considera que una célula tumoral al dividirse tiene la posibilidad de generar un descendiente que presente las mutaciones relacionadas con la migración, y dependiendo de dónde surja, hay dos rutas principales que puede seguir para continuar la cascada metastásica. La primera ocurre cuando la célula progenitora surge en el

borde del tumor, lo que causa su separación de la masa neoplásica y su avance a través de la ECM con el objetivo de encontrar un posible punto de penetración del sistema circulatorio. La segunda ocurre cuando la célula migratoria surge en el interior del tumor cerca de un capilar sanguíneo, lo que le permite penetrar directamente el sistema circulatorio sin necesidad de migración. Como la segunda situación parte directamente de la intravasación es conveniente concebirla en la sección relacionada con la metástasis, una vez que se exponga la representación del transporte de estas células a través del sistema circulatorio.

Para definir la regla que reproduce el surgimiento de células migratorias en la frontera del tumor, se siguen las ideas utilizadas en las reglas anteriores: se define el criterio de selección basado en el estado de la configuración local y la probabilidad de transición basada en la información del modelo continuo. Según esta primera situación, la descendencia de una célula cancerosa tiene la probabilidad de expresar un comportamiento migratorio si pertenece a la frontera de un tumor en un estado avanzado de su desarrollo. Sin embargo, como se explicó en la sección 3.6, la migración ocurre exclusivamente en los tejidos representados como estroma, por lo que esta célula descendiente mutada solo desplaza a las células si su vecindad inmediata posee células normales correspondientes con el estroma. Por lo tanto, se sigue la idea planteada en la sección 3.7.2 para definir el conjunto de reglas que describen el surgimiento de células tumorales: se definen las reglas que describen el surgimiento de las células migratorias a partir de la existencia de células tumorales en la vecindad de la ECM.

La variable aleatoria  $\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$  presente en la regla del crecimiento tumoral expuesta en (3.58) que describe la aparición de células tumorales en el estroma puede tomar los valores  $\{2, 3\}$ . Esta variable aleatoria se modifica para que pueda tomar uno de los valores siguientes  $\{2, 3, 4\}$  de acuerdo a lo expresado anteriormente, lo que significa que una célula perteneciente al estroma que esté en presencia de una célula tumoral tiene la posibilidad de ser desplazada de su posición por la descendencia de dicha célula tumoral, y esta descendencia puede ser del tipo tumoral que permanece unida a la masa neoplásica o del tipo migratorio que posee las mutaciones necesarias para avanzar a través de la ECM. Luego la distribución de probabilidad de la variable aleatoria  $\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$  quedaría como:

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 2) = 1 - [\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) + \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)], \quad (3.67a)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.67b)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 4) = \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4). \quad (3.67c)$$

De las expresiones anteriores se infiere que una célula perteneciente al estroma conserva su estado si no surge la descendencia cancerígena, ya sea tumoral o migrato-

ria, y la probabilidad de surgimiento de dicha descendencia se determina mediante el cálculo de las funciones  $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$  y  $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)$  respectivamente, donde la primera fue definida en la sección 3.7.2 mientras que la segunda será concebida a continuación. Con el objetivo de mantener la simplicidad y no tener que llevar a cabo algún proceso de normalización, nos aseguraremos que  $[\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) + \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)] \in [0, 1]$  para que la probabilidad  $P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 2) \in [0, 1]$ . Se sigue la misma noción planteada en la hipótesis XV sobre las situaciones de competencia tumorales, si una célula perteneciente al estroma se encuentra en presencia de varios tumores la probabilidad de que surja una célula migratoria se corresponde con el tumor que mayor probabilidad posee de producir esta descendencia, lo que provoca que la expresión para el cálculo de  $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)$  sea similar a la de  $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ , escrita como el máximo de todas las probabilidades de expansión correspondientes con los tumores en conflicto, es decir:

$$\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4) = \max[\rho_2(n_1 \rightarrow 4), \rho_2(n_2 \rightarrow 4), \dots, \rho_2(n_m \rightarrow 4)], \quad (3.68)$$

donde  $n_i$  es el valor del tiempo transcurrido relativo de la tupla  $\langle n_i, l_i \rangle \in \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$  con  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  y  $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$ . La función  $\rho_2(n_i \rightarrow 4)$  es la aplicación individual de la probabilidad de transición a cada tumor del conjunto que devuelve la función  $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ . La concepción de las expresiones para el cálculo de las probabilidades individuales del surgimiento de células migratorias de cada tumor se realiza de una forma más empírica y es un procedimiento que se repetirá en la concepción de reglas futuras, pues aunque el objetivo del presente trabajo es reproducir todo el proceso de invasión, migración y metástasis del cáncer de la forma más realista y precisa posible haciendo uso de la información proporcionada por el modelo de crecimiento logístico, estas expresiones constituyen un primer acercamiento a la representación matemático-computacional de la cascada metastásica, fenómeno que a nuestro conocimiento no ha sido descrito de forma acertada por ningún trabajo previo.

La idea principal es hacer depender las probabilidades individuales del surgimiento de células migratorias de la población del tumor en cuestión según la ecuación de crecimiento logístico, de forma que a medida que aumente la población la probabilidad sea mayor. Se puede expresar como el cociente entre la población tumoral y la capacidad de carga del entorno según la etapa del desarrollo en que se encuentra el tumor. Dado que durante la etapa avascular esta probabilidad de transición se anula se obtiene partir de la expresión (3.32) haciendo  $t = n\Delta t$  la siguiente función para el cálculo de la población tumoral estimada durante la etapa vascular:

$$P_v(n\Delta t) = \frac{P_0^v K_v}{P_0^v + (K_v - P_0^v)e^{-r_v n\Delta t}}, \quad (3.69)$$

Tomando en cuenta la hipótesis I sobre la progresión idealizada del desarrollo tumoral del modelo que plantea la división del desarrollo tumoral en dos etapas y la expresión (3.69) la función para el cálculo de la probabilidad de aparición de células migratorias queda como:

$$\rho_2(n_i \rightarrow 4) = \begin{cases} 0 & \text{si } n_i \leq n_a \\ \left( \frac{P_v((n_i - n_a)\Delta t)}{K_v + K_{mig}} \right)^{1/\eta_{mig}} & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.70)$$

donde  $\eta_{mig} \in (0, 1]$  y  $K_{mig} \in \mathbb{N}$  son parámetros que nos permiten ajustar el comportamiento de la regla. Mediante la variación de  $\eta_{mig}$  se puede variar el instante de tiempo en el que comienza el surgimiento de células migratorias y la variación de  $K_{mig}$  permite establecer un límite para la probabilidad de surgimiento de dichas células migratorias. El aspecto clave reside en elegir valores para  $\eta_{mig}$  y  $K_{mig}$  que reproduzcan de forma realista el surgimiento de estas células. En términos de la función tipo Heaviside definida en 3.33 la probabilidad de transición quedaría como:

$$\rho_2(n_i \rightarrow 4) = (1 - H(n_i)) \left( \frac{P_v((n_i - n_a)\Delta t)}{K_v + K_{mig}} \right)^{1/\eta_{mig}}. \quad (3.71)$$

Se debe aclarar que la implementación de esta regla puede traer situaciones de competencia con la regla del crecimiento tumoral. Por esta razón en su implementación se da prioridad al crecimiento tumoral, es decir, si la regla del crecimiento tumoral no provoca la aparición de una de célula cancerígena de este tipo entonces se evalúa la posible aparición de una célula migratoria.

### 3.7.4. Reglas de la migración

Una célula cancerosa migratoria que ha ingresado al estroma se desplaza a través del tejido a través de la degradación progresiva de la ECM hasta penetrar el sistema circulatorio en un posible punto de inserción. La representación de la migración de células cancerosas presenta un nuevo desafío técnico que se describe a continuación. En la sección 3.7 se expuso que la función de transición global (3.19b) no establece un orden de selección de las células del autómata para su actualización. En el sentido clásico los autómatas celulares se actualizan de forma sincronizada, es decir, la aplicación de la función de transición local es simultánea para todas las células. No obstante, en muchas extensiones del modelo clásico se recogen definiciones que permiten la implementación de la actualización secuencial [12], ya que permite la resolución de conflictos que aparecen frecuentemente en modelos sincronizados que representan el movimiento de algún tipo de partícula [12]. Entiéndase por partícula: molécula,

célula o unidad biológica individual claramente identificable. Por ejemplo: en un modelo sincronizado de movimiento, si dos partículas se actualizan simultáneamente y eligen como destino una misma posición, aparece una situación de competencia que no es posible resolver sin la aplicación de instrucciones especiales. Sin embargo, en un modelo secuencial una de las partículas se elige primero para su actualización, efectúa el movimiento y se modifican inmediatamente los estados. Por este motivo la posición destino de la primera partícula aparece ocupada cuando la segunda partícula es elegida para ser actualizada, evitándose el conflicto. La actualización secuencial puede traer consecuencias indeseadas si se utiliza un orden fijo como criterio de elección, ya que provoca la existencia de partículas privilegiadas que siempre son seleccionadas con prioridad para su actualización, lo que constituye una ventaja que les permite ocupar una posición o obtener un recurso antes que otras partículas de su mismo tipo. Por este motivo generalmente se define un orden aleatorio como criterio de elección en modelos secuenciales. En el presente modelo se adopta un enfoque híbrido que utiliza las siguientes definiciones:

**Definición 3.34** *Un conjunto de actualización está constituido por células del autómata que poseen el mismo método de actualización. Existen dos conjuntos modales: el conjunto de actualización sincronizado  $C^S(G)$  y el conjunto de actualización secuencial  $C^A(G)$ . En el presente modelo se actualizan las células de los conjuntos secuenciales y luego las células de los conjuntos sincronizados.*

**Definición 3.35** *Un conjunto sincronizado  $C^S(G)$  está compuesto de células del autómata que se actualizan mediante la aplicación simultánea de la función de transición local y los nuevos estados están disponibles para las células vecinas en el siguiente instante de tiempo. Dada la naturaleza simultánea de la aplicación de la función de transición local no se requiere la definición de un orden de actualización para las células de este conjunto.*

**Definición 3.36** *Un conjunto secuencial  $C^A(G)$  está compuesto de células del autómata que al ser actualizadas los nuevos estados están disponibles de manera inmediata, modificando las configuraciones locales de las células vecinas en el mismo instante de tiempo. El orden de actualización de las células pertenecientes este conjunto se determina de manera aleatoria para evitar la existencia de células privilegiadas.*

Las definiciones anteriores juegan un papel fundamental en la implementación del autómata ya que determinan el modo de actualización de las células. Una implementación básica del procedimiento de actualización híbrido del presente modelo de autómatas celulares se muestra en el algoritmo 3.5. Los conjuntos de actualización se declaran en el momento que se define la configuración global inicial del conjunto de células del autómata y se van actualizando conforme avanza la ejecución. Las células



migratorias definen un conjunto de actualización secuencial denotado como  $C_{mig}^A(G)$ , mientras que para las células normales y tumorales del autómata no es necesario definir un conjunto de actualización específico, simplemente son contenidas en el conjunto sincronizado modal  $C^S(G)$ <sup>3</sup>.

---

**Algoritmo 3.5:** Implementación básica del procedimiento de actualización del autómata celular.

---

**Datos:**  $G, C^A(G), C^S(G), S(n)$

```

1  $updated = \{\}$ ;
2 mientras  $|C^A(G)| \neq |updated|$  hacer
3   repetir
4      $v = \text{Select-Random-Vertex}(C^A(G))$ ;
5   hasta que  $v \notin updated$ ;
6    $\text{Apply-Local-Transition-Function}(v, S(n), G)$ ;
7    $updated = updated \cup v$ ;
8 fin
9 para  $v \in C^S(G)$  hacer
10   $\text{Apply-Local-Transition-Function}(v, S(n), G)$ ;
11 fin
```

---

En el marco de nuestro modelo es de importancia reproducir la migración de células cancerígenas con cierto grado de flexibilidad y con rangos de movimientos variables. En este sentido la idea de algunos investigadores [7, 25] ha sido definir vecindades de interacción con un mayor radio de acción o parámetros del modelo que indiquen la capacidad de movilidad de las células. Con este objetivo se concibe un parámetro para el procedimiento de actualización  $\mu_{mig} \in \mathbb{N}$  que se corresponde con el rango máximo del movimiento. Una célula migratoria puede ser seleccionada para su actualización un número de veces potencialmente igual al valor de  $\mu_{mig}$ . La incorporación de este parámetro y del conjunto de actualización  $C_{mig}^A(G)$  al algoritmo mostrado en 3.5 posibilita la reproducción de forma más realista del movimiento de las células cancerígenas. Los movimientos variables son posibles gracias a la configuración de vecindad utilizada mediante la posibilidad de que una célula migratoria avance a una celda del autómata más distante. La implementación del procedimiento de actualización, incorporando el parámetro definido y el conjunto de actualización secuencial  $C_{mig}^A(G)$ , se muestra en los algoritmos 3.6, 3.7 y 3.8 que constituyen las implementaciones del procedimiento de actualización del autómata celular y de los métodos encargados de actualizar los conjuntos que contienen a las células migratorias

---

<sup>3</sup>En las siguientes secciones a medida que se definan las reglas restantes de la función de transición se especificará a cuál conjunto de actualización pertenece cada tipo de célula.

y a las células normales y tumorales respectivamente<sup>4</sup>.

---

**Algoritmo 3.6:** Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando el parámetro  $\mu_{mig}$  y el conjunto de actualización secuencial para las células migratorias  $C_{mig}^A(G)$ .

---

**Datos:**  $G, C_{mig}^A(G), C^S(G), S(n), \mu_{mig}$   
**1** *Update-Migratory-Cells*( $G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$ );  
**2** *Update-Synchronous-Cells*( $G, C^S(G), S(n)$ );

---



---

**Algoritmo 3.7:** Implementación del método *Update-Migratory-Cells*( $G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$ ) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que se encarga de la actualización del conjunto secuencial que contiene a las células migratorias.

---

**Datos:**  $G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$   
**1**  $updated = \{\}$ ;  
**2**  $i = 0$ ;  
**3** **mientras**  $i < \mu_{mig}$  **hacer**  
**4**     **mientras**  $|C_{mig}^A(G)| \neq |updated|$  **hacer**  
**5**         **repetir**  
**6**              $v = \text{Select-Random-Vertex}(C_{mig}^A(G))$ ;  
**7**             **hasta que**  $v \notin updated$ ;  
**8**              $\text{Apply-Local-Transition-Function}(v, S(n), G)$ ;  
**9**              $updated = updated \cup v$ ;  
**10**     **fin**  
**11**      $updated = \{\}$ ;  
**12**      $i++$ ;  
**13** **fin**

---

Una célula cancerosa migratoria utiliza tres elementos distintivos para desplazarse a través de la ECM hasta penetrar el sistema circulatorio. Estos elementos son esenciales para la migración ya que cada uno cumple una función específica. El primer elemento es una célula migratoria que avanza a través de la ECM gracias a un proceso de degradación que reduce la densidad o rigidez de la matriz extracelular, permitiendo su ocupación posterior. Este proceso ha sido estudiado por varios autores [25, 41, 42]

---

<sup>4</sup>En las siguientes secciones a medida que se presenten nuevas modificaciones al procedimiento de actualización del autómata celular solo se expondrán los algoritmos y métodos a los que corresponden dichas modificaciones.

---

**Algoritmo 3.8:** Implementación del método *Update-Synchronous-Cells*( $G, C^S(G), S(n)$ ) utilizado en el procedimiento de actualización del autómatas celular y que se encarga de la actualización del conjunto sincronizado que contiene a las células normales y tumorales.

---

**Datos:**  $G, C^S(G), S(n)$   
**1 para**  $v \in C^S(G)$  **hacer**  
**2** | *Apply-Local-Transition-Function*( $v, S(n), G$ );  
**3 fin**

---

y se ha demostrado que es el mecanismo que permite el movimiento de las células migratorias. Sin embargo, la dirección del movimiento se determina mediante la variación de la concentración de nutrientes en el entorno. Las células cancerosas tienden a moverse hacia la dirección de donde provienen los nutrientes de la difusión [25, 43]. Finalmente, la capacidad de la célula cancerosa de sortear los distintos obstáculos que se presentan a lo largo del trayecto está dada por los distintos modos de migración que presentan. Su estrategia consiste en alternar entre estos modos de forma tal que cada uno sirve para enfrentarse a una situación concreta. Para adaptarse al medio pueden cambiar la estructura de la célula para atravesar espacios estrechos o expresar enlaces intercelulares en su superficie que se conectan a otras células cancerosas posibilitando la migración grupal. Con el objetivo de especificar claramente la representación de estos elementos en el presente modelo se plantea un nuevo conjunto de hipótesis:

**XIX. Migración del cáncer:** *En el presente modelo solo se representa la migración de células individuales y no se hace distinción entre sus distintos modos. En adición se considera que durante su desplazamiento estas células no se dividen.*

**XX. Sesgo direccional de la migración:** *El desplazamiento de las células migratorias a través de la ECM del estroma está condicionado por los vectores de concentración de nutrientes, que son determinantes en la selección de la dirección de su movimiento. El proceso de degradación de la ECM no se representa en este modelo.*

El presente conjunto de reglas hace uso de una implementación conocida en la literatura [12] como intercambio de estados. En un modelo de actualización secuencial que representa el movimiento de partículas es común que al efectuarse un desplazamiento los estados de la célula origen y destino se intercambien mediante una actualización simultánea de las dos células involucradas. De esta forma la posición origen quedaría ocupada por la célula destino del movimiento y la posición destino quedaría ocupada

por la célula que se desplazó. Cabe señalar que en nuestro modelo una célula cancerígena solo se desplaza a través del estroma, lo que significa que siempre que se intercambien estados será entre una célula migratoria y una célula de este tejido.

Una célula migratoria que haya sido elegida para su actualización puede encontrarse en tres situaciones distintas: que en su vecindad inmediata no existan posiciones que puedan ser elegidas como destino de su movimiento lo que significa que está inmóvil, que en su vecindad inmediata existan posibles destinos de su movimiento y, por último, que posea una conexión en su vecindad distante con una célula que posee un estado perteneciente a los destinos válidos de la metástasis. Esta última situación será abordada en la sección 3.7.5 y constituye el final de la migración ya que representa el arribo de una célula cancerígena a un punto de inserción, en el que penetra el sistema circulatorio y procede a llevar a cabo la metástasis. Comenzamos planteando una extensión de la probabilidad de transición expuesta en 3.15 de forma que reciba los argumentos requeridos en la definición de la regla.

**Definición 3.37** *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.15 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos y se actualiza de forma secuencial:*

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(\mu(v, n) \rightarrow e_i), \quad (3.72)$$

donde  $\mu(v, n)$  es la cantidad de desplazamientos tentativos que ha realizado el individuo  $v$  de la población en el instante de tiempo  $n$ .

La evaluación de la función  $\mu(v, n)$  depende de la implementación del autómata y se logra actualizando la cantidad de desplazamientos tentativos cada vez que la célula  $v$  es elegida para su actualización. Un desplazamiento se considera tentativo se haya o no movido de su posición la célula en cuestión. Es necesario definir nueva función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^d(S(v, n))$  como aparece a continuación:

**Definición 3.38** *La función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^d(S(v, n))$ , que recibe una configuración local  $S(v, n)$  en el instante de tiempo  $n$  centrada en una célula  $v$ , devuelve la cantidad de células presentes en la vecindad distante  $\mathcal{N}^d(v)$  de dicha configuración local cuyos estados estén contenidos en el subconjunto de estados  $\mathcal{E}' = \{e_1, e_2, \dots, e_{|\mathcal{E}'|}\} \subseteq \mathcal{E}$ .*

$$\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^d(S(v, n)) = \sum_{\substack{s(w_i, n) \in S(v, n) \\ w_i \in \mathcal{N}^d(v)}} \left[ \delta(s(w_i, n), e_1) + \delta(s(w_i, n), e_2) + \dots + \delta(s(w_i, n), e_{|\mathcal{E}'|}) \right]. \quad (3.73)$$

Las reglas de las primeras dos situaciones se conciben teniendo en cuenta las hipótesis XIX y XX como se muestra a continuación:

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_4(\mu(v, n)) & \text{si } s(v, n) = 4 \wedge \mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) = 0 \\ 2 & \text{si } s(v, n) = 4 \wedge \mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.74)$$

donde  $\zeta_4(\mu(v, n)) \in \{2, 4\}$  es una variable aleatoria que posee la siguiente distribución de probabilidad:

$$P(\zeta_4(\mu(v, n)) = 2) = \rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2), \quad (3.75a)$$

$$P(\zeta_4(\mu(v, n)) = 4) = 1 - \rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2). \quad (3.75b)$$

Como se puede observar la primera regla se corresponde con la primera situación ya que la condición  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) = 0$  describe su incapacidad para desplazarse a través del estroma ni penetrar el sistema circulatorio. La condición de la segunda regla  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) > 0$  se corresponde con la situación donde existen posibles destinos que pueden ser seleccionados por la célula cancerígena para llevar a cabo su desplazamiento. El conjunto  $\mathcal{E}_{met}$  contiene los estados que constituyen destinos válidos para la metástasis y se corresponden con células pertenecientes al estroma, a un tumor o a una micrometástasis, es decir,  $\mathcal{E}_{met} = \{2, 3, 5\}$ . La discusión sobre estos destinos válidos se desarrollará en la sección 3.7.5.

Si la célula  $v$  se encuentra inmóvil su estado final es el correspondiente con el valor que tome la variable aleatoria  $\zeta_4(\mu(v, n))$ . Si toma valor 2 se asume que la existencia de la célula migratoria  $v$  terminó y la posición dejada por ella es ocupada por el estroma. Si toma valor 4 la célula migratoria  $v$  continúa con su existencia pero permanece inmóvil. La capacidad de supervivencia de la célula migratoria  $v$  está dada por la probabilidad de transición  $1 - \rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ , de ahí que  $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$  se corresponda con la probabilidad de muerte celular. Si la célula  $v$  tiene posibilidades de efectuar un desplazamiento, la posición que ocupaba  $v$  tomará el valor 2 del conjunto de estados correspondiente con el estroma como consecuencia del intercambio de estados. Cuando se aplica la regla del desplazamiento se actualiza simultáneamente el estado de la célula destino  $w$  como se muestra a continuación:

$$s(w, n) = \zeta_4(\mu(v, n)). \quad (3.76)$$

De esta manera, la supervivencia de la célula  $v$  se prueba al ser seleccionada para su actualización y estar en una situación donde no puede moverse, y al desplazarse a la posición destino  $w$ . La concepción de la probabilidad de transición  $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$  es similar a la de la probabilidad de transición correspondiente con el surgimiento de células migratorias, cuya expresión se expone en (3.70) y (3.71). La supervivencia de

una célula migratoria depende de su interacción con el sistema inmune, de la adquisición de nutrientes durante el trayecto y de la obtención de enzimas que usualmente se generan en el medio donde se originó la célula, es decir, en el tumor [26]. La idea es hacer depender la probabilidad de transición de la cantidad de movimientos tentativos realizados en base a una cantidad promedio máxima expresada por un parámetro  $\mu_{max} \in \mathbb{N}$ , de forma que a medida que aumente la cantidad de movimientos tentativos, y por ende la distancia recorrida, la probabilidad de muerte celular sea mayor. Finalmente la expresión queda como:

$$\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2) = \left( \frac{\mu(v, n)}{\mu_{max}} \right)^{1/\eta'_{mig}}, \quad (3.77)$$

donde  $\eta'_{mig} \in (0, 1]$  es un parámetro que nos permite ajustar el comportamiento de la regla. Mediante la variación de  $\eta'_{mig}$  se pueden representar condiciones favorables o adversas para la supervivencia de la célula migratoria. Resta definir el proceso de selección de la posición destino  $w$ . Dado que la migración de estas células las lleva a alejarse del tumor que les dio origen siguiendo el gradiente de la concentración de nutrientes se plantea la función  $\tau(v, L_{tum})$  que devuelve el conjunto de células que conforman el tumor donde se originó la célula migratoria  $v$ . Esto se logra a través de la función  $tumor(v)$ , mostrada en los algoritmos 3.2, 3.3 y 3.4, que en caso de que  $v$  sea una célula migratoria devuelve el identificador único de dicho tumor. Luego se define la siguiente función:

**Definición 3.39** *La función  $D_{mig}(v, n)$ , que recibe una célula migratoria  $v$  y un instante de tiempo  $n$ , devuelve el conjunto de células vecinas inmediatas de  $v$  tales que su estado en el instante de tiempo  $n$  sea igual a 2 y que pertenezcan al mismo órgano, es decir:*

$$D_{mig}(v, n) = \{w \mid w \in \mathcal{N}^n(v) \wedge s(w, n) = 2 \wedge V_v(G) = V_w(G) \wedge d_E(c_l, w) > d_E(c_l, v)\}, \quad (3.78)$$

donde  $\tau(v, L_{tum}) = l$  y la condición  $d_E(c_l, w) > d_E(c_l, v)$  asegura que los posibles movimientos de la célula  $v$  siempre la alejen del tumor donde se originó.

La selección de la posición destino comienza evaluando la función (3.78) en la célula  $v$  en el instante de tiempo actual, obteniendo un conjunto de posibles destinos de la forma  $D_{mig}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  donde  $m = |D_{mig}(v, n)|$ . Según la hipótesis XX sobre el sesgo direccional de la migración, la dirección del movimiento se determina en base a los vectores de concentración de nutrientes del conjunto  $B$ . Entre la célula migratoria  $v$  y cada una de las células destino del conjunto  $D_{mig}(v, n)$  se forman vectores de desplazamiento, y para cada uno de estos vectores se estima la probabilidad de que la célula  $v$  lo seleccione como la dirección final del movimiento.

Esta probabilidad se determina como la máxima similitud coseno alternativa entre cada vector de dirección y los vectores de concentración de nutrientes. Estamos en condiciones de definir la función para la selección de la posición destino:

**Definición 3.40** La función  $d_{mig}(v, n)$ , que recibe una célula  $v$  y un instante de tiempo  $n$ , devuelve una célula  $w$  que pertenece al conjunto  $D_{mig}(v, n)$  y constituye el destino elegido para la migración de la célula  $v$ . El procedimiento queda de la siguiente forma:

$$d_{mig}(v, n) = \begin{cases} w_1 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m} \beta_{mig}(v, w_1) \\ w_2 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m} \beta_{mig}(v, w_2) \\ \vdots & \dots \\ w_m & \text{con probabilidad } \frac{1}{m} \beta_{mig}(v, w_m) \end{cases}, \quad (3.79)$$

donde  $D_{mig}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  con  $m = |D_{mig}(v, n)|$ . Este sesgo se determina como el máximo valor de las similitudes coseno alternativa entre el vector de desplazamiento formado por  $v$  y  $w$  y cada uno de los vectores de concentración de nutrientes  $B_{ij} = \{\vec{b}_{ij1}, \vec{b}_{ij2}, \dots, \vec{b}_{ijm'}\}$  donde  $m' = |B_{ij}|$  asociados a la región  $R_j^c$  a la que pertenece  $w$ , es decir:

$$\beta_{mig}(v, w) = \max \left[ \beta_{alt}(\vec{b}_{ij1}, \vec{\nu}_{vw}), \beta_{alt}(\vec{b}_{ij2}, \vec{\nu}_{vw}), \dots, \beta_{alt}(\vec{b}_{ijm'}, \vec{\nu}_{vw}) \right], \quad (3.80)$$

donde  $\vec{\nu}_{vw}$  es el vector de desplazamiento que se define de forma análoga al vector de expansión expuesto en 3.28:

$$\vec{\nu}_{vw} = (v_x - w_x, v_y - w_y). \quad (3.81)$$

La función  $\beta_{mig}(v, w)$ , que recibe la célula migratoria  $v$  y una célula  $w \in D_{mig}(v, n)$  se utiliza como un coeficiente de la probabilidad de que la célula  $w$  sea seleccionada como destino del movimiento y constituye un sesgo direccional. Como se puede apreciar en 3.40 la elección del destino del movimiento se lleva a cabo de forma aleatoria entre los posibles destinos que se benefician de los vectores de concentración de nutrientes y aumenten la distancia entre la célula  $v$  y el tumor donde se originó la migración. Pero la utilización de la función (3.79) en esta forma tiene un problema. El criterio de selección de la regla para la migración de una célula que tiene posibles movimientos enumera todos los destinos posibles, incluidas las posiciones que la hacen acercarse al tumor. Luego puede existir la situación donde una célula migratoria se elige para su actualización, se verifique que posee movimientos posibles pero todos los movimientos posibles la acerquen al tumor, por lo que la función  $D_{mig}(v, n)$  no devuelva posición alguna. Este caso extremo se puede resolver modificando la función (3.79) como se muestra a continuación:

**Definición 3.41** La función  $d_{mig}(v, n)$  se modifica de la siguiente forma para que tome en cuenta el caso extremo donde el conjunto devuelto por  $D_{mig}(v, n)$  sea vacío:

$$d_{mig}(v, n) = \begin{cases} v & \text{si } |D_{mig}(v, n)| = 0 \\ d'_{mig}(v, n) & \text{si } |D_{mig}(v, n)| \neq 0 \end{cases} . \quad (3.82)$$

Como se puede apreciar la solución es devolver la misma célula  $v$  como destino, hecho que no altera a la definición de la regla y evalúa satisfactoriamente la supervivencia de  $v$ , tal como ocurriría en el caso donde la célula  $v$  está inmóvil. Al seleccionarse la propia posición original de  $v$ , su estado es actualizado mediante la expresión (3.76). La función  $d'_{mig}(v, n)$  se corresponde con la definición anterior mostrada en 3.40, es decir:

$$d'_{mig}(v, n) = \begin{cases} w_1 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_1) \\ w_2 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_2) \\ \vdots & \dots \\ w_m & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_m) \end{cases} , \quad (3.83)$$

donde  $D_{mig}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  con  $m = |D_{mig}(v, n)|$ .

En la sección 3.7.5 siguiente se define la regla que da culminación al proceso migratorio del cáncer: la metástasis, que describe la inserción de la célula migratoria en el sistema circulatorio y su arribo a la nueva localización.

### 3.7.5. Regla de la metástasis

Según las reglas definidas en las secciones 3.7.3 y 3.7.4 existen dos posibles rutas para que aparezca una célula cancerígena migratoria y lleve a cabo la metástasis de forma satisfactoria. El punto de partida de ambas rutas está contenido en el criterio de selección de la regla del surgimiento de células migratorias. La primera ruta comprende la migración de una célula cancerígena desde la frontera del tumor al que pertenece hasta penetrar el sistema circulatorio en un posible punto de inserción. En esta ruta la condición inicial que reproduce el surgimiento de la célula migratoria está dada por  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) > 0$  que expresa la inexistencia de una conexión distante viable para una posible metástasis y que pertenece a la frontera de un tumor que penetró el tejido correspondiente con el estroma. A medida que esta célula avanza a través del estroma se verifica en la regla de la migración si esta célula entra en contacto con una conexión distante viable. Si lo hace pasa a penetrar el sistema circulatorio, sino continúa su avance. La segunda ruta describe la situación de una célula tumoral que esté desde un inicio en contacto con una conexión distante viable. En este caso es posible que la progenie de dicha célula cancerígena muestre las mutaciones relacionadas con la migración y proceda a su inserción en el sistema circulatorio. Estas rutas se representan en la figura 3.15.



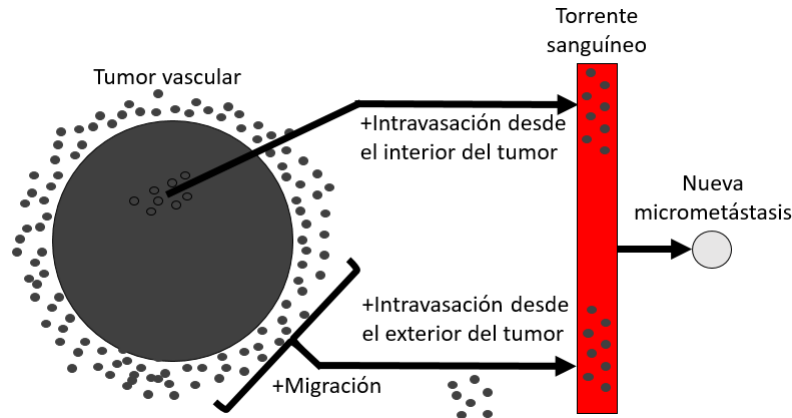


Figura 3.15: Descripción de las distintas rutas de la metástasis del cáncer. Las células cancerígenas que presentan mutaciones que les permiten migrar a través de la ECM pueden llevar a cabo la metástasis después de concluir el desplazamiento desde la frontera del tumor hasta un capilar sanguíneo presente en los tejidos de sostén o desde el interior del propio tumor a través de los capilares sanguíneos que crecen en su interior producto de la angiogénesis.

Una célula cancerosa migratoria que ha penetrado en el sistema circulatorio se enfrenta a varios peligros que pueden resultar en su muerte, incluyendo las defensas del sistema inmunológico que pueden reconocer y destruir estas células, así como el estrés mecánico al que son sometidas al ser transportadas a través de capilares sanguíneos de menor diámetro que la propia célula. Eventualmente, se adhiere a un posible punto de extravasación, degradando la pared del vaso sanguíneo y abandonando el sistema circulatorio. Hasta ahora no existe un método para determinar de manera realista la probabilidad de supervivencia de la célula cancerosa durante su transporte por el sistema circulatorio ni para predecir la ubicación donde dicha célula abandonará el torrente sanguíneo, ya que es un fenómeno sujeto a muchos procesos aleatorios. Como se expresó en la sección 2.7 la teoría de la semilla y el sustrato es ampliamente aceptada porque permite explicar la tendencia del cáncer de colonizar órganos específicos. Basándonos en esta teoría se añaden un conjunto de hipótesis al modelo que permiten representar la metástasis del cáncer:

**XXI. Conexiones distantes del grafo:** *Cada órgano representado está vinculado con el otro a través de las conexiones distantes existentes en el grafo subyacente. Se asume que una célula que penetre el sistema circulatorio en un punto dado lo abandonará en una posición predeterminada, correspondientes con los destinos de las conexiones mencionadas.*

La hipótesis XXI se apoya en la consideración que expresa que un tejido vivo puede ser representado mediante una red de mundo pequeño, planteada en la sección 3.2.

El presente modelo reproduce las localizaciones correspondientes con el órgano donde se originó el tumor y un órgano que es colonizado de forma preferencial por el tipo de cáncer en cuestión, pero es necesario añadir a estas localizaciones una forma que represente las células migratorias que permanecen en el interior del sistema circulatorio. La representación de este transporte a través del sistema circulatorio debe permitir reproducir la duración del trayecto y evaluar su supervivencia.

Supongamos que tenemos una célula que tiene una conexión distante, y debido a esta conexión, tiene la posibilidad de convertirse en un destino potencial para la metástasis. Para representar la migración, se establece un conjunto que contiene la información de todas las células migratorias que están viajando a través del sistema circulatorio hacia sus destinos. Cuando una célula migratoria llega a una posición que tiene una conexión distante con una célula del estroma que aún no ha sido colonizada, la célula migratoria abandona su posición y se une al conjunto definido anteriormente. Una vez en este conjunto, en cada momento se verifica su supervivencia hasta que abandona el sistema circulatorio para colonizar finalmente la posición destino. Este proceso describe a grandes rasgos la idea detrás de la metástasis, pero el destino no tiene que ser necesariamente una célula del estroma para que la célula migratoria lo considere un destino viable para la metástasis. El destino puede ser una célula del estroma, una célula de un tumor o una célula de una micrometástasis. Cada uno de estos destinos se corresponde con las distintas situaciones expuestas en la sección 2.7 que pueden ocurrir cuando una célula migratoria abandona el sistema circulatorio en una ubicación, de ahí que el conjunto que contiene los posibles destinos de la metástasis tenga la forma  $\mathcal{E}_{met} = \{2, 3, 5\}$ . Si la célula destino es una célula de un tumor o es alguna micrometástasis se infiere que si la célula migratoria sobrevive al transporte y extravasa satisfactoriamente, esta contribuye con la población de dichos tumores. Si la célula destino es una célula del estroma, entonces se creará un nuevo foco cancerígeno. No obstante, está fuera del alcance del presente modelo representar estas contribuciones a las poblaciones tumorales. Luego, las células migratorias siempre penetran el sistema circulatorio si entran en contacto con una conexión distante, pero solo se almacenan y evalúan las que tienen como destino una célula del estroma o una micrometástasis, ya que estos tumores pueden ser eliminados por el sistema inmunitario y se debe poder representar la recreación de estos focos cancerosos. Luego se plantea la siguiente hipótesis:

**XXII. Destinos viables de la metástasis:** *Se representan solamente las migraciones de células cancerígenas hacia localizaciones que están sin colonizar o que se corresponden con una micrometástasis. Si las localizaciones destino se corresponde con un tumor la célula migratoria abandona su posición y penetra el sistema circulatorio pero no se evalúa su transporte ni el arribo a la nueva localización.*

Como en el conjunto que representa el sistema circulatorio existen células migratorias que poseen una misma posición destino es necesario que sean actualizadas de forma secuencial para manejar las distintas situaciones de competencia, y al igual que sucede con la migración el orden de actualización es aleatorio. La implementación del conjunto que representa el sistema circulatorio se logra mediante un conjunto de actualización secuencial  $C_{sc}^A(G)$  en el que se almacena la información referente a las células migratorias y su destino. Se define un nuevo parámetro  $\xi_{sc} \in [0, 1]$  que es la probabilidad de supervivencia de la célula migratoria en el sistema circulatorio. La incorporación del conjunto de actualización  $C_{sc}^A(G)$  y de este parámetro al procedimiento de actualización se muestra en el algoritmo 3.9. El método encargado de actualizar las células contenidas en el torrente sanguíneo se muestra en el algoritmo 3.10. Como se puede observar en el algoritmo 3.9, el transporte en el interior del sistema circulatorio se evalúa inicialmente, de forma tal que las células que lo penetren como consecuencia de la actualización de las células migratorias no sean evaluadas hasta el instante de tiempo siguiente.

---

**Algoritmo 3.9:** Implementación del procedimiento de actualización del autómatas celular incorporando el parámetro  $\xi_{sc}$  y el conjunto de actualización secuencial para las células migratorias en el interior del sistema circulatorio  $C_{sc}^A(G)$ .

---

**Datos:**  $G, C_{mig}^A(G), C_{sc}^A(G), C^S(G), S(n), \mu_{mig}, \xi_{sc}$   
**1** *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream*( $C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$ );  
**2** *Update-Migratory-Cells*( $G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$ );  
**3** *Update-Synchronous-Cells*( $G, C^S(G), S(n)$ );

---

El algoritmo 3.10 describe el proceso de transporte y extravasación de las células migratorias, luego resta definir el proceso de inserción en el sistema circulatorio. Como se expresó anteriormente existen dos posibles situaciones en las que una célula migratoria penetra el torrente sanguíneo. Para representar la primera situación en que la célula migratoria parte desde la frontera del tumor y arriba a un posible punto de intravasación, se plantea una regla del autómatas celular, mientras que para la segunda situación en la que una célula tumoral provoca el surgimiento de una célula migratoria que penetra directamente el torrente sanguíneo, se agregan las instrucciones necesarias al algoritmo 3.9 en las líneas correspondientes con la actualización del conjunto sincronizado  $C^S(G)$  para representar dicha situación. Estas modificaciones consisten en verificar la existencia de una célula tumoral en presencia de una conexión distante, que en caso afirmativo se añade una célula migratoria a la representación del torrente sanguíneo con el destino correspondiente. Una observación importante es que una misma célula puede poseer más de una conexión distante producto de la alea-

---

**Algoritmo 3.10:** Implementación del método *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream* ( $C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$ ) utilizado en el procedimiento de actualización del autómatas celular y que se encarga de la actualización del conjunto secuencial que contiene a las células migratorias contenidas en el torrente sanguíneo.

---

**Datos:**  $C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$

```

1 mientras  $|C_{sc}^A(G)| \neq 0$  hacer
2    $v = \text{Select-Random-Vertex}(C_{sc}^A(G));$ 
3    $w = \text{Get-Target-Vertex}(v, C_{sc}^A(G));$ 
4   si  $\text{Random}(0,1) \leq \xi_{sc} \wedge s(w,n) = 2$  entonces
5      $\text{Create-New-Metastasis}(w);$ 
6   fin
7    $\text{Remove-Cell-From-Bloodstream}(v, C_{sc}^A(G));$ 
8 fin
```

---

toriedad del proceso de reconexión del modelo Watts-Strogatz. Por tanto se sigue el mismo esquema de la regla de la migración: actualizar el estado de la célula mediante la aplicación de la regla de la metástasis y elegir de forma aleatoria el destino.

Comenzamos definiendo la regla para la primera situación descrita anteriormente. Como se expuso en la sección 3.7.4 el final de la migración está dada por la existencia de una conexión distante viable para la metástasis en la posición actual de la célula migratoria. Esta condición constituye el criterio de selección de la regla para la metástasis como se muestra a continuación:

$$s(v,n) = \mathcal{R}(S(v,n)) = 2 \quad \text{si } s(v,n) = 4 \wedge \mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v,n)) > 0. \quad (3.84)$$

Se puede apreciar en la expresión (3.84) que la regla posee un carácter determinista, ya que su aplicación siempre resulta en el abandono de la posición por parte de la célula migratoria. Al aplicarse esta regla la célula migratoria pasa a pertenecer al conjunto de actualización secuencial  $C_{sc}^A(G)$  con la información referente a su destino y con un tiempo de transporte igual a cero. Entonces definimos el proceso de selección del destino de la metástasis como:

**Definición 3.42** La función  $D_{met}(v,n)$ , que recibe una célula migratoria  $v$  y un instante de tiempo  $n$ , devuelve el conjunto de células vecinas distantes de  $v$  tales que su estado en el instante de tiempo  $n$  esté contenido en el conjunto  $\mathcal{E}_{met} = \{2,3,5\}$ , es decir:

$$D_{met}(v,n) = \{w \mid w \in \mathcal{N}^d(v) \wedge s(w,n) \in \mathcal{E}_{met}\}. \quad (3.85)$$

La selección de la posición destino comienza evaluando la función (3.85) en la célula  $v$  en el instante de tiempo actual, obteniendo un conjunto de posibles destinos

de la forma  $D_{met}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  con  $m = |D_{met}(v, n)|$  para luego seleccionar uno de estos de forma aleatoria.

**Definición 3.43** *La función  $d_{met}(v, n)$ , que recibe una célula  $v$  y un instante de tiempo  $n$ , devuelve una célula  $w$  que pertenece al conjunto  $D_{met}(v, n)$  y constituye el destino elegido para la metástasis de la célula  $v$ . El procedimiento queda de la siguiente forma:*

$$d_{met}(v, n) = \begin{cases} w_1 & \text{con probabilidad } 1/m \\ w_2 & \text{con probabilidad } 1/m \\ \vdots & \dots \\ w_m & \text{con probabilidad } 1/m \end{cases}, \quad (3.86)$$

donde  $D_{met}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$  con  $m = |D_{met}(v, n)|$ . Se puede apreciar que todos los destinos viables poseen la misma probabilidad de ser elegidos.

Finalmente, las modificaciones al algoritmo 3.9 para representar el surgimiento de una célula migratoria que penetra el sistema circulatorio desde el interior del propio tumor se realizan de forma análoga a las concebidas para representar la migración, utilizando con este fin un nuevo conjunto de actualización sincronizado  $C_{tum}^S(G)$  que contiene a las células cancerígenas que pertenecen al interior de algún tumor vascular y que están en presencia de una conexión distante. El método para la actualización de estas células es el siguiente: por cada célula del conjunto se evalúa la probabilidad del surgimiento de una célula descendiente migratoria cuya expresión se expone en (3.70) y (3.71), y si ocurre la aparición de dicha célula, se coloca en el conjunto de actualización secuencial  $C_{sc}^A(G)$  con su destino seleccionado de forma aleatoria de entre los posibles. La necesidad de incluir este mecanismo para el surgimiento de células migratorias está dada por la representación del sistema circulatorio, impidiendo que pueda representarse propiamente mediante una regla del autómata. El procedimiento de actualización incorporando el nuevo conjunto de actualización y el método correspondiente se muestran en los algoritmos 3.11 y 3.12 respectivamente.

### 3.7.6. Reglas del crecimiento de una micrometástasis

En la sección 3.7.2 se describió una caracterización de los distintos tipos de tumores presentes en el modelo, culminando con la definición de la regla para el crecimiento de los tumores primarios y secundarios durante la etapa vascular. En esta sección, se definen un conjunto de reglas que determinan el crecimiento de las micrometástasis, es decir, los tumores secundarios en etapa avascular. En la caracterización mencionada, se describieron las micrometástasis como grupos formados por células que completaron el proceso de acumulación de mutaciones y comenzaron a desarrollar

---

**Algoritmo 3.11:** Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando el conjunto de actualización sincronizado para las células migratorias que penetran el sistema circulatorio desde una conexión distante en el interior de un tumor  $C_{tum}^S(G)$ .

---

**Datos:**  $G, C_{mig}^A(G), C_{sc}^A(G), C_{tum}^S(G), C^S(G), S(n), \mu_{mig}, \xi_{sc}, N_{tum}, n$

- 1 *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream*( $C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$ );
- 2 *Update-Migratory-Cells*( $G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$ );
- 3 *Update-Tumor-Migratory-Cells*( $G, C_{tum}^S(G), C_{sc}^A(G), S(n), N_{tum}, n$ );
- 4 *Update-Synchronous-Cells*( $G, C^S(G), S(n)$ );

---



---

**Algoritmo 3.12:** Implementación del método *Update-Tumor-Migratory-Cells*( $G, S(n), C_{tum}^S(G), C_{sc}^A(G), N_{tum}, n$ ) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que se encarga de la actualización del conjunto sincronizado que contiene a las células tumorales que están en presencia de una conexión distante y cuya descendencia migratoria posee la probabilidad de intravasarse al interior del sistema circulatorio.

---

**Datos:**  $G, S(n), C_{tum}^S(G), C_{sc}^A(G), N_{tum}, n$

- 1 **para**  $v \in C_{tum}^S(G)$  **hacer**
- 2      $p = \text{Get-Probability}(n - N_{tum}[\text{tumor}(v)])$ ;
- 3     **si**  $\text{Random}(0, 1) \leq p$  **entonces**
- 4          $d = \text{Select-Destiny-Vertex}(v, S(n), G)$ ;
- 5          $\text{Add-Cell-To-Bloodstream}(v, d, C_{sc}^A(G))$ ;
- 6     **fin**
- 7 **fin**

---

la angiogénesis desde el principio, por lo que pueden expandirse hacia todos los tejidos sanos. Sin embargo, durante esta etapa de su desarrollo, son vulnerables porque la colonización exitosa depende de dos factores vitales que respaldan la teoría de la semilla y el sustrato presentada en la sección 2.7. El nuevo entorno de crecimiento puede ser muy diferente a la ubicación donde comenzó el cáncer y puede ser capaz o no de responder a los intentos de las células cancerosas de modificarlo para asegurar su proliferación. Una micrometástasis puede permanecer durante largos períodos de tiempo en esta forma, siendo capaz de crecer solo hasta la población permitida por la difusión de nutrientes, y sólo cuando logra promover suficiente angiogénesis cambia su condición de micrometástasis a la de un tumor en etapa vascular. Este período de tiempo se conoce como dormancia o latencia y el mecanismo que lo reproduce se explicará en la sección 3.7.7 que aparece posteriormente. El procedimiento propues-

to es similar al mostrado en la sección 3.7.2 referente al crecimiento de tumores, y adopta la hipótesis XVII sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral basado en la variación de la concentración de nutrientes, mientras que redefine la hipótesis XV sobre la competencia entre tumores por expandirse a una posición para adaptarla a las competencias entre micrometástasis.

**XXIII. Situaciones de competencia entre micrometástasis:** *En las situaciones de competencia de varias micrometástasis por expandirse a una misma posición se asume que el valor de la probabilidad de transición se corresponde con la micrometástasis con mayor probabilidad de expansión en ese momento.*

Se plantea una extensión de la probabilidad de transición expuesta en 3.15 de forma que reciba los argumentos requeridos en la definición de la regla análoga a la mostrada en 3.32.

**Definición 3.44** *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.15 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow e_i), \quad (3.87)$$

donde  $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$  es una función que devuelve un conjunto compuesto por tuplas correspondientes con cada micrometástasis que intenta expandirse hacia  $v$  en el instante de tiempo  $n$  que contienen el tiempo transcurrido relativo al surgimiento de dicha micrometástasis y el conjunto de células que lo conforman.

El conjunto  $N_{mic}$  contiene la información correspondiente con los instantes de tiempo en que surgieron las micrometástasis contenidas en la simulación. El conjunto  $L_{mic}$  contiene la información correspondiente con los conjuntos de células que conforman las micrometástasis contenidas en la simulación. La función  $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$  se define de forma análoga a la función  $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ . En el algoritmo 3.13 se muestra la implementación de la función  $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$  a modo de definición donde  $N^n(v)$  es la función de vecindad inmediata definida en 3.7, la función  $tumor(w)$  devuelve el identificador único asociado a la micrometástasis a la que pertenece  $w$  y la función  $s(w, n)$  es el estado de la célula  $w$  en el instante de tiempo  $n$  definida en 3.12.

Se define el conjunto de reglas para el crecimiento de las micrometástasis tomando

---

**Algoritmo 3.13:** Definición de la función  $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$ .

---

**Datos:**  $v, n, N_{mic}, L_{mic}$ **Resultado:**  $L$ 

```

1  $L = \{\}$ ;
2 para  $w \in N^n(v)$  hacer
3   si  $s(w, n) = 5$  entonces
4      $l = L_{mic}[tumor(w)]$ ;
5      $n_r = n - N_{mic}[tumor(w)]$ ;
6      $L = L \cup \{ \langle n_r, l \rangle \}$ ;
7   fin
8 fin
9 devolver  $L$ ;
```

---

en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.87) como:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \\ \zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \\ \zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \end{cases}, \quad (3.88)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias  $\zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}))$ ,  $\zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}))$  y  $\zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}))$  quedarían como:

$$P(\zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 0) = P(\zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 1) = \\ P(\zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 2) = 1 - \rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5), \quad (3.89a)$$

$$P(\zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 5) = P(\zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 5) = \\ P(\zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 5) = \rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5). \quad (3.89b)$$

De las expresiones anteriores se infiere que la probabilidad de que una célula normal sea desplazada por una célula cancerígena perteneciente a una micrometástasis tiene el valor correspondiente con la evaluación de la probabilidad de transición  $\rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5)$ , mientras que la probabilidad de que permanezca en el estado original es  $1 - \rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5)$ . Estas reglas reproducen la expansión de la micrometástasis hacia los distintos tipos de tejidos sanos que se representan en el autómata, que como se puede observar, poseen las mismas probabilidades independientemente del tipo de tejido. Los criterios de selección se definen utilizando la



función  $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$  planteada en 3.17 y representan la situación donde la célula  $v$  posee en su vecindad inmediata células pertenecientes a una o varias micrometástasis mediante la condición  $\mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0$ . Siguiendo las interpretaciones biológicas de las hipótesis XVII y XXIII sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral y las situaciones de competencia entre micrometástasis respectivamente, una micrometástasis no debería expandirse hacia un tumor de mayor desarrollo que obtiene la mayoría de los nutrientes del entorno, por lo que se añade la condición  $\mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0$  a las reglas. De esta forma la selección de las reglas para el crecimiento tumoral y para el crecimiento de las micrometástasis puede hacerse de forma inequívoca y priorizando a los tumores en etapa vascular. Según la hipótesis XXIII la expresión para el cálculo de la probabilidad de transición  $\rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5)$  quedaría como:

$$\rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5) = \max[\rho_5(v, n_1, l_1 \rightarrow 5), \rho_5(v, n_2, l_2 \rightarrow 5), \dots, \rho_5(v, n_m, l_m \rightarrow 5)], \quad (3.90)$$

donde  $n_i$  y  $l_i$  son los valores de la tupla  $\langle n_i, l_i \rangle \in \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$  con  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  y  $m = |\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})|$  correspondiente con la  $i$ -ésima micrometástasis que se intenta expandir hacia  $v$ . La probabilidad específica a cada una de estas micrometástasis se plantea utilizando la probabilidad general del crecimiento tumoral (3.40), las hipótesis XVII y XVIII sobre el sesgo direccional y la velocidad de expansión tumoral, y las funciones  $\beta_{tum}(v, l)$  y  $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$  definidas en 3.26 y 3.31 como:

$$\rho_5(v, n_i, l_i \rightarrow 5) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ 0 & \text{si } n_i > n_a \end{cases}. \quad (3.91)$$

Si se escribe en términos de la función tipo Heaviside definida en 3.33 la expresión anterior quedaría como:

$$\rho_5(v, n_i, l_i \rightarrow 5) = H(n) \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t). \quad (3.92)$$

De la expresiones (3.91) y (3.92) se infiere que una micrometástasis no crece más allá de la población máxima permitida por la difusión de nutrientes. En la sección 3.7.7 que aparece a continuación se define el mecanismo para representar la dormancia de una micrometástasis y de cómo abandona esa condición para convertirse en un tumor en etapa vascular.

### 3.7.7. Reglas de la dormancia de una micrometástasis

Una micrometástasis se forma cuando una o varias células emergen del sistema circulatorio en un punto de extravasación y proceden a colonizar esa localización. La teoría de la semilla y el sustrato estipula que la nueva localización puede ser muy distinta al entorno donde se originó el cáncer obstaculizando su progresión. Dependiendo del órgano destino pueden darse tres situaciones distintas. En primer lugar, el

entorno puede ser similar con el tejido donde se originó el cáncer, en el mejor de los escenarios se corresponde con el mismo órgano original. En este caso el período de dormancia termina relativamente rápido. La segunda situación se corresponde con un entorno medianamente hostil donde la dormancia se extiende durante un período de tiempo prolongado, hasta que la micrometástasis culmine el proceso de colonización. El tercer caso se corresponde con los órganos donde una micrometástasis no puede sobrevivir porque posee profundas diferencias con el entorno donde se originó. En el presente modelo solo se reproducen las primeras dos situaciones ya que el órgano secundario constituye un destino preferencial de la metástasis, hecho por el que se asume que posee un entorno similar o medianamente hostil comparado con el órgano primario. Además, como se planteó en las secciones 2.7 y 3.7.6 durante la colonización una micrometástasis está en constante peligro de ser eliminada por el sistema inmunitario independientemente del órgano donde esté localizada.

Del análisis anterior se infiere que el desarrollo de una micrometástasis está sujeta a dos posibles parámetros del modelo: una probabilidad de supervivencia  $\xi_{mic} \in [0, 1]$  y una probabilidad de colonización  $\psi_{mic} \in [0, 1]$ . En cada instante de tiempo se determina la supervivencia de la micrometástasis en base al parámetro  $\xi_{mic}$  y si su supervivencia es evaluada como positiva se determina si la micrometástasis puede abandonar la dormancia y convertirse en un tumor que colonizó satisfactoriamente la localización y no está sujeto a la probabilidad de supervivencia. Finalmente se reproduce su crecimiento mediante la regla declarada en la sección 3.7.6. La representación del proceso descrito se logra mediante la inclusión de los parámetros  $\xi_{mic0}$ ,  $\psi_{mic0}$ ,  $\xi_{mic1}$  y  $\psi_{mic1}$  correspondientes con cada localización del tejido representado al procedimiento de actualización del autómata celular mediante la adición de dos nuevos métodos que se encargan de probar la supervivencia de la micrometástasis así como su colonización satisfactoria y posterior conversión a un tumor secundario, como se muestra en los algoritmos 3.14, 3.15 y 3.16. Las células que conforman la micrometástasis fallida o exitosa son actualizadas mediante el uso de la regla que se define a continuación. Se plantea una extensión de la probabilidad de transición expuesta en 3.15 de forma que reciba los argumentos requeridos en la definición de la regla para la actualización de las células pertenecientes a una micrometástasis.

**Definición 3.45** *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.15 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(n_r, r \rightarrow e_i), \quad (3.93)$$

donde  $n_r$  es un valor entero y  $r$  es un valor real.

Se define el conjunto de reglas para la actualización de las células pertenecientes a una micrometástasis tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición

---

**Algoritmo 3.14:** Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando los parámetros  $\xi_{mic0}$ ,  $\psi_{mic0}$ ,  $\xi_{mic1}$  y  $\psi_{mic1}$  y los conjuntos  $L_{mic}$  y  $N_{mic}$ .

---

**Datos:**  $C_{mig}^A(G)$ ,  $C_{sc}^A(G)$ ,  $C_{tum}^S(G)$ ,  $C^S(G)$ ,  $S(n)$ ,  $\mu_{mig}$ ,  $\xi_{sc}$ ,  $\xi_{mic0}$ ,  $\psi_{mic0}$ ,  $\xi_{mic1}$ ,  $\psi_{mic1}$ ,  $N_{tum}$ ,  $L_{mic}$ ,  $N_{mic}$ ,  $n$

- 1 *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream*( $C_{sc}^A(G)$ ,  $\xi_{sc}$ );
- 2 *Update-Migratory-Cells*( $G$ ,  $C_{mig}^A(G)$ ,  $S(n)$ ,  $\mu_{mig}$ );
- 3 *Update-Tumor-Migratory-Cells*( $G$ ,  $S(n)$ ,  $C_{tum}^S(G)$ ,  $C_{sc}^A(G)$ ,  $N_{tum}$ ,  $n$ );
- 4 *Check-Micrometastasis-Survival*( $L_{mic}$ ,  $S(n)$ ,  $\xi_{mic0}$ ,  $\xi_{mic1}$ );
- 5 *Check-Micrometastasis-Colonization*( $L_{mic}$ ,  $N_{mic}$ ,  $S(n)$ ,  $\psi_{mic0}$ ,  $\psi_{mic1}$ ,  $n$ );
- 6 *Update-Synchronous-Cells*( $G$ ,  $C^S(G)$ ,  $S(n)$ );

---

**Algoritmo 3.15:** Implementación del método *Check-Micrometastasis-Survival*( $L_{mic}$ ,  $S(n)$ ,  $\xi_{mic0}$ ,  $\xi_{mic1}$ ) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que verifica la supervivencia de las micrometástasis en el nuevo entorno a colonizar.

---

**Datos:**  $L_{mic}$ ,  $S(n)$ ,  $\xi_{mic0}$ ,  $\xi_{mic1}$

- 1 **para**  $l \in L_{mic}$  **hacer**
- 2      $\xi = \text{Get-Organ-Probabilities}(l, \xi_{mic0}, \xi_{mic1})$ ;
- 3      $r = \text{Random}(0, 1)$ ;
- 4     **para**  $v \in l$  **hacer**
- 5          $\text{Apply-Local-Transition-Function-Met-Sur}(v, S(n), G, r, \xi)$ ;
- 6     **fin**
- 7 **fin**

---

alternativa (3.93) como:

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \zeta_5(n_r, r) \quad \text{si } s(v, n) = 5, \quad (3.94)$$

donde la distribución de probabilidad de la variable aleatoria  $\zeta_5(n_r, r) \in \{2, 3, 5\}$  es:

$$P(\zeta_5(n_r, r) = 2) = \rho_5(n_r, r \rightarrow 2), \quad (3.95a)$$

$$P(\zeta_5(n_r, r) = 3) = \rho_5(n_r, r \rightarrow 3), \quad (3.95b)$$

$$P(\zeta_5(n_r, r) = 5) = 1 - \max[\rho_5(n_r, r \rightarrow 2), \rho_5(n_r, r \rightarrow 3)]. \quad (3.95c)$$

Las probabilidades de transición  $\rho_5(n_r, r \rightarrow 2)$  y  $\rho_5(n_r, r \rightarrow 3)$  deciden en base a los parámetros pasados como argumentos de las funciones *Apply-Local-Transition-Function-Met-Sur* y *Apply-Local-Transition-Function-Met-Col* si una micrometástasis se transforma satisfactoriamente en un tumor o es eliminada de la simulación,

---

**Algoritmo 3.16:** Implementación del método *Check-Micrometastasis-Colonization*( $L_{mic}, N_{mic}, S(n), \psi_{mic0}, \psi_{mic1}, n$ ) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que verifica la colonización satisfactoria del entorno por parte de las micrometástasis.

---

**Datos:**  $L_{mic}, N_{mic}, S(n), \psi_{mic0}, \psi_{mic1}, n$

```

1 para  $l \in L_{mic}$  hacer
2    $\psi = \text{Get-Organ-Probabilities}(l, \psi_{mic0}, \psi_{mic1});$ 
3    $n_r = n - N_{mic}[\text{tumor}(l)];$ 
4    $r = \text{Random}(0, 1);$ 
5   para  $v \in l$  hacer
6      $\text{Apply-Local-Transition-Function-Met-Col}(v, S(n), G, r, n_r, \psi);$ 
7   fin
8 fin

```

---

quedando como:

$$\rho_5(n_r, r \rightarrow 2) = \begin{cases} 1 & \text{si } r \leq 1 - \xi \\ 0 & \text{si } r > 1 - \xi \end{cases}, \quad (3.96a)$$

$$\rho_5(n_r, r \rightarrow 3) = \begin{cases} 1 & \text{si } n_r \geq n_a \wedge r \leq \psi \\ 0 & \text{si } n_r < n_a \end{cases}. \quad (3.96b)$$

Como se puede apreciar en las expresiones 3.96a y 3.96b los valores de  $n_r$ ,  $r$ ,  $\xi$  y  $\psi$  son los mismos para todas las células de una misma micrometástasis ya que se determinan a priori en los algoritmos de actualización correspondientes, logrando que todas cambien al mismo estado final. Habiendo culminado el proceso de concepción del conjunto de reglas, en la sección 4 se exponen los procedimientos que se llevan a cabo para determinar los parámetros del modelo de autómatas celulares que se presenta en este manuscrito.

### 3.8. Reglas de las células inmunitarias

Se especifica en las reglas sobre la conservación del estado de las células normales del autómata (poner referencia) que dichas células no cambian de estado salvo que se encuentren en presencia de células cancerígenas, luego se definen las reglas relacionadas con el comportamiento de las células oncológicas, pero nunca tenemos en cuenta la interacción de las mismas con el sistema inmunológico. En esta sección analizaremos el comportamiento de los diferentes tipos de células antes mencionados con las inmunitarias.

Luego agregamos la hipótesis numero XXIV:

XXIV. **Células inmunitarias:** *Cada órgano representado está vinculado con el otro a través de las conexiones distantes existentes en el grafo subyacente. Se asume que una célula que penetre el sistema circulatorio en un punto dado lo abandonará en una posición predeterminada, correspondientes con los destinos de las conexiones mencionadas.*

### 3.8.1. Reglas de la conservación del estado de células normales, inmunes y tumorales

1. Las células normales se mantienen estáticamente y su estado no varía a menos que exista la presencia de células cancerígenas o de inmunidad en su vecindad.
2. Las células de inmunidad solo cambian a una posición específica cuando existe la presencia de células cancerígenas en su vecindad.
3. Las células inmunitarias se mueven libremente hacia las células normales.

Al comienzo de cada instante de tiempo las células de inmunidad seleccionan una de las posibles vecinas inmediatas para desplazarse. Si la probabilidad de moverse hacia un vecino  $w$  es menor que un valor  $th$ , la célula de inmunidad mantiene su posición inicial. Formulamos la regla de la siguiente forma:

$$L(t+T) \xrightarrow{P_w} w \begin{cases} L(t) & P_w < th \\ L(t+1) & P_w \geq th \end{cases},$$

donde  $L(t)$  es la posición de la celda;  $th$  es el valor del umbral de movimiento;  $P_w$  es la probabilidad de moverse hacia el vecino  $w$ . Existirá igual probabilidad de moverse a sus vecinos, tanto los más cercanos como los que se encuentren más distantes. Una simulación más realista de este proceso se escapa de los enfoques de esta tesis.

### 3.8.2. Regla de inmunorreacción

Cuando las células tumorales aparecen en la vecindad inmediata de las células de inmunidad, las células inmunes invaden la posición de la célula tumoral. En estos momentos decimos que ocurre inmunorreacción. Luego ambas células comienzan a combatir y se pueden dar 3 situaciones como resultado:

- La célula de inmunidad mata a la célula tumoral y la célula se recupera, quedando en esta posición una célula normal.
- La célula tumoral vence a la célula inmune y continúa infectando y proliferando las células normales.

- Ambas células no son lo suficientemente fuertes para derrotar a su rival, entonces la posición donde estaba la célula tumoral pasa a un estado intermedio, el cual puede cambiar al estado de célula normal o tumoral, en dependencia de la cantidad de células inmunes ,normales y tumorales que se encuentren en su vecindad inmediata.

$$Tc + Ic \xrightarrow{P_I} \left\{ \begin{array}{ll} Nc & P_I < Th \\ Mc & P_I = Th \\ Tc & P_I > Th \end{array} \right\}$$

$Ic$ : célula inmune;  $Nc$ : célula normal;  $Mc$ : célula en etapa intermedia;  $Tc$ : célula tumoral;  $Th$ : valor del umbral de inmunoreacción;  $p$ : probabilidad de inmunoreacción.

### 3.8.3. Regla del estado intermedio

Cuando las células de inmunidad y las células tumorales interactúan entre sí, uno de los resultados es que aparecen células en etapa intermedia en el sistema. Si la suma de las células normales y células inmunes es mayor que el 60% de las células vecinas, entonces las células en un estado intermedio pasan a convertirse a células normales. En caso de tener más del 30% de sus células vecinas siendo tumorales, la célula en estado intermedio se convertiría en una célula tumoral.

$$Tc + Ic \rightarrow \left\{ \begin{array}{ll} Nc & Nc + Ic > 60\% \\ Tc & Tc > 30\% \end{array} \right\}$$

# Capítulo 4

## Parámetros de la simulación

La validación se encarga de verificar la precisión del modelo en su representación del sistema real. Algunas de las cuestiones que deben abordarse en esta sección son el análisis de los valores asignados a los parámetros del modelo y las consecuencias de sus posibles variaciones. La comparación de los resultados numéricos y visuales obtenidos con datos de distintas investigaciones in vitro, in vivo y estudios clínicos encontrados en la literatura se llevará a cabo en la sección 5. También se deben precisar detalles específicos de la implementación del modelo y la herramienta desarrollada, funciones especiales del mismo, como la carga y guardado de datos y parámetros. Es relevante destacar que el modelo en su totalidad está diseñado para simular el desarrollo de cualquier tipo de carcinoma. Sin embargo, como se podrá observar en las secciones siguientes, nos enfocamos en el carcinoma ductal infiltrante, que es el caso más común de cáncer de mama. Las razones detrás de esta elección incluyen la abundancia de información y datos disponibles sobre este tipo de cáncer.

### 4.1. Parámetros de la construcción de la red y de la ley de crecimiento logístico

Los parámetros de construcción de la red se corresponden con los argumentos del algoritmo 3.1 mostrado en la sección 3.4.1, y determinan el tamaño del espacio que se utiliza para representar las localizaciones donde se desarrolla el cáncer. Se presentan en el cuadro 4.1 que aparece a continuación para una rápida referencia. Los parámetros de la ley de crecimiento logístico se utilizan para reproducir el crecimiento tumoral, específicamente en las reglas presentadas en las secciones 3.7.2 y 3.7.6 obtenidas a través de un proceso de inferencia de la regla a partir de dicha ley continua. Se presentan en el cuadro 4.2 para una rápida referencia.

Anteriormente se expuso que un tumor avascular solo puede crecer hasta un ra-

Tabla 4.1: Parámetros de la construcción de la red utilizados por el modelo Watts-Strogatz.

| Parámetro  | Descripción  |
|------------|--|
| $s_x, s_y$ | Dimensiones del espacio declarado. Las componentes espaciales de los vértices del grafo poseen los siguientes rangos de valores: $0 \leq x < s_x$ y $0 \leq y < s_y$ . |
| $s_o$      | Valor que marca la división de la red entre un órgano y el otro. Posee el siguiente rango de valores: $0 \leq s_o < s_x$ . Generalmente toma valor $s_o = s_x/2$ .     |
| $p$        | Probabilidad de reconexión del modelo Watts-Strogatz.  |

| Parámetro | Descripción                                  | Valor            |
|-----------|--|------------------|
| $P_w$     | Probabilidad de movimiento hacia el vecino w | $0 \leq P_w < 1$ |
| $P_I$     | Probabilidad de inmunoreacción               | $0 \leq P_I < 1$ |
| $Th$      | Valor del umbral de inmunoreacción           | 0.43             |
| $th$      | Valor del umbral de movimiento               | 0.5              |

Figura 4.1: Parámetros utilizados en la inmunorreacción.

Tabla 4.2: Parámetros correspondientes con la ley de crecimiento logístico.

| Parámetro      | Descripción   |
|----------------|---|
| $P_0^a, P_0^v$ | Poblaciones iniciales de las etapas avascular y vascular respectivamente.   |
| $r_a, r_v$     | Ritmos de proliferación de las etapas avascular y vascular respectivamente. |
| $K_a, K_v$     | Capacidad de carga de las etapas avascular y vascular respectivamente.      |
| $\Delta t$     | Tiempo transcurrido entre los instantes de tiempo $n$ y $n+1$ .             |
| $n_a$          | Tiempo que permanece un tumor en etapa avascular.                           |

dio de  $R_a \in [0.5, 1]mm$ . Asumiendo que un tumor tiene forma esférica se estima que el volumen ocupado por el mismo durante la etapa avascular posee un valor perteneciente al intervalo  $V_a \in [0.5236, 4.189]mm^3$ . En [44, 45] se estima que el radio de un tumor vascular correspondiente con un carcinoma ductal infiltrante puede tener valores de  $R_v \in [10, 15]mm$ . Siguiendo la idea anterior se estima que el volumen ocupado por un tumor vascular de estas dimensiones posee un valor perteneciente al intervalo  $V_v \in [4.189 \times 10^3, 1.414 \times 10^4]mm^3$ . El radio de una célula cancerígena toma un valor del siguiente intervalo  $R_c \in [1.5 \times 10^{-2}, 2.0 \times 10^{-2}]mm$  tomando en cuenta los tipos más comunes de carcinomas [25, 44, 46]. En [47] este valor se estima en  $R_c \approx 17.46\mu m$ , utilizando en el cálculo 212 muestras de células obtenidas de tumores del tipo carcinoma ductal infiltrante, que constituye la forma más común de cáncer de mama. Asumiendo que una célula tiene forma esférica se determina su volumen aproximado como  $V_c \in [1.414 \times 10^{-5}, 3.351 \times 10^{-5}]mm^3$ . Utilizando los intervalos de valores del volumen de la célula cancerígena y de un tumor durante las etapas avas-



cular y vascular se pueden determinar las capacidades de carga del entorno para ambas etapas, devolviendo los siguientes intervalos  $K_a \in [1.563 \times 10^4, 2.963 \times 10^5]$  y  $K_v \in [1.25 \times 10^8, 1.0 \times 10^9]$ .

Tabla 4.3: Datos de las características físicas como el radio y volúmen de la célula cancerígena, de un tumor en etapa avascular y vascular, y de la superficie que ocupa un corte transversal de los mismos, correspondientes con el tipo de cáncer de mama conocido como carcinoma ductal infiltrante. *En el cuadro:* (\*) Capacidad de carga con respecto al volumen; (\*\*) Capacidad de carga con respecto a la superficie ocupada por el corte transversal.

| <i>Datos</i>              |             | <i>Mínimo</i>          | <i>Máximo</i>          | <i>Promedio</i>         |
|---------------------------|-------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| <i>Célula cancerígena</i> | $R_c(mm)$   | $1.5 \times 10^{-2}$   | $2.0 \times 10^{-2}$   | $1.75 \times 10^{-2}$   |
|                           | $V_c(mm^3)$ | $1.414 \times 10^{-5}$ | $3.351 \times 10^{-5}$ | $2.2244 \times 10^{-5}$ |
|                           | $A_c(mm^2)$ | $7.069 \times 10^{-4}$ | $1.257 \times 10^{-3}$ | $9.621 \times 10^{-4}$  |
| <i>Tumor avascular</i>    | $R_a(mm)$   | 0.5                    | 1                      | $7.5 \times 10^{-1}$    |
|                           | $V_a(mm^3)$ | $5.236 \times 10^{-1}$ | 4.189                  | 1.767                   |
|                           | $K_a^*$     | $1.563 \times 10^4$    | $2.963 \times 10^5$    | $7.872 \times 10^4$     |
|                           | $A_a(mm^2)$ | $7.854 \times 10^{-1}$ | 3.142                  | 1.767                   |
|                           | $K_a^{**}$  | $6.25 \times 10^2$     | $4.444 \times 10^3$    | $1.837 \times 10^3$     |
| <i>Tumor vascular</i>     | $R_v(mm)$   | $1.0 \times 10^1$      | $1.5 \times 10^1$      | $1.25 \times 10^1$      |
|                           | $V_v(mm^3)$ | $4.189 \times 10^3$    | $1.414 \times 10^4$    | $8.181 \times 10^3$     |
|                           | $K_v^*$     | $1.25 \times 10^8$     | $1.0 \times 10^9$      | $3.644 \times 10^8$     |
|                           | $A_v(mm^2)$ | $3.142 \times 10^2$    | $7.069 \times 10^2$    | $4.909 \times 10^2$     |
|                           | $K_v^{**}$  | $2.5 \times 10^5$      | $1.0 \times 10^6$      | $5.102 \times 10^5$     |

Las localizaciones donde se reproduce el ciclo vital tumoral deben poseer el espacio suficiente para contener varias lesiones neoplásicas, en [6] se representa un corte de tejido de dimensiones  $[0, 10]cm \times [0, 5]cm$ , donde las porciones  $[0, 5]cm \times [0, 5]cm$  y  $[5, 10]cm \times [0, 5]cm$  se corresponden con el órgano primario y secundario respectivamente. Las dimensiones de este espacio con respecto al número de células contenidas se estima mediante el radio promedio de una célula cancerígena  $R_c$ , quedando un espacio de dimensiones  $[0, 3000] \times [0, 1500]$  aproximadamente, para un total de  $4.5 \times 10^6$  células. Debido a que se dispone de pocos recursos computacionales, para este trabajo se han utilizado los valores de  $s_x = 200$ ,  $s_y = 100$  y  $s_z = 100$ , mientras que la división entre los órganos es  $s_o = 100$ . Como se expuso en la sección 3.4.1 la probabilidad de reconexión de la red posee el siguiente rango de valores  $p \in [10^{-3}, 10^{-2}]$ .

## 4.2. Parámetros de la asignación de estados iniciales y de los vectores de nutrientes

Los parámetros de la asignación de estados iniciales corresponden a la configuración inicial de los estados en la simulación para representar un segmento de tejido donde se produce el cáncer. Este modelo está diseñado para representar el crecimiento de tumores que aparecen en el epitelio, un tipo de cáncer conocido como carcinoma. En la sección anterior 4.1, se explicó que las simulaciones están diseñadas para imitar específicamente el carcinoma ductal invasivo que ocurre en el epitelio que recubre los conductos mamarios. Por lo tanto, se han desarrollado varios esquemas de asignación de estados iniciales: el primero representa un corte de tejido genérico donde se observan tres capas correspondientes con el lumen, el epitelio y el estroma, es decir, un corte que abarca tanto la superficie del órgano como el interior; el segundo representa un corte de tejido correspondiente a una sección del conducto mamario; mientras que el tercero representa un corte de tejido completamente estromático correspondiente al interior de un órgano. Los esquemas I y II se utilizan principalmente para representar el órgano primario, mientras que el III se utiliza para el órgano secundario. Se pueden observar estos esquemas de asignación de estados iniciales en la figura 4.2.



Figura 4.2: Diagramas mostrando los esquemas de asignación de los estados iniciales. La asignación de colores es: blanco para el lumen, negro para el epitelio y gris para el estroma [6].

Tabla 4.4: Parámetros utilizados en la asignación de los estados iniciales a las células del autómata según el primer esquema.

| Parámetro             | Descripción  |
|-----------------------|--|
| $v_x^t, v_y^t, v_z^t$ | Coordenadas de la célula cancerígena central del tumor inicial. La disposición inicial del tumor se determina a partir de las coordenadas de esta célula central. Se asume que las coordenadas $v_x^t, v_y^t, v_z^t$ pertenecen al siguiente rango de valores: $v_x^t \in [0, s_x/4]$ , $v_y^t \in [0, s_y/4]$ , $v_z^t \in [0, s_z/4]$ de esta forma todos los valores se encuentran dentro del rango abarcado por el estroma del órgano. |

Se utilizó el esquema I para representar ambos órganos en la simulación del autó-

mata(órgano primario y órgano secundario). En [6] se expone una mayor explicación de las distribuciones que deben tener los vectores de nutrientes en cada esquema, por el momento se dispone de una región:  $R_1 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 100) \wedge (0 \leq v_y < 100) \wedge (0 \leq v_z < 100)\}$  y se vincula con el conjunto de vectores de concentración  $B_{01}$  que contiene el vector  $\vec{v}$  que tiene como puntos de origen y destino a  $(0,0,0)$  y  $(0,1,1)$ , que indican un aumento de la concentración de nutrientes en dirección al estroma.

### 4.3. Parámetros del modelo relacionados con la migración, invasión y metástasis

Los parámetros que se discuten en esta sección se relacionan con las reglas y procedimientos de actualización del autómata celular encargados de reproducir los procesos de migración, invasión y metástasis del cáncer. Se presentan en el cuadro 4.5 para una rápida referencia.

Tabla 4.5: Parámetros utilizados en el procedimiento de actualización y en el ajuste de las reglas del autómata celular.

| Parámetro                  | Descripción  |
|----------------------------|--|
| $\mu_{mig}$                | Cantidad de movimientos tentativos que la célula migratoria puede llevar a cabo en un instante de tiempo.                        |
| $\mu_{max}$                | Distancia máxima de migración.   |
| $\xi_{sc}$                 | Probabilidad de supervivencia de una célula migratoria durante el transporte en el sistema circulatorio.                         |
| $\xi_{mic0}, \xi_{mic1}$   | Probabilidad de supervivencia de una micrometástasis.  |
| $\psi_{mic0}, \psi_{mic1}$ | Probabilidad de colonización de una micrometástasis.   |
| $\eta_{mig}$               | Parámetro de ajuste de la probabilidad de transición relacionada con la aparición de células migratorias.                        |
| $K_{mig}$                  | Parámetro de ajuste de la probabilidad de transición relacionada con la aparición de células migratorias.                        |
| $\eta'_{mig}$              | Parámetro de ajuste de la probabilidad de transición relacionada con la muerte de células migratorias durante su desplazamiento. |

En [6] se expone un análisis detallado sobre los valores que pueden tomar esos parámetros, por el momento solamente se debatirán los valores que fueron asignados para efectuar las simulaciones en este modelo.

1.  $\mu_{mig}$ : Es razonable permitir en un lapso de 24 horas que una célula migratoria se desplace como máximo una celda del autómata en todas las direcciones, quedando el valor del parámetro  $\mu_{mig} = 1$ . Este parámetro es útil si se desea ejecutar el autómata celular con períodos de tiempo diferentes para el crecimiento

tumoral y para la migración; e.g. si el crecimiento tumoral se ejecuta con un período de tiempo correspondiente con 24 horas y la migración se evalúa con un período de 48 horas sería necesario hacer que  $\mu_{mig} = 2$  para compensar.

2.  $\mu_{max}$ : Dadas las dimensiones de una célula en el autómata, se pueden determinar la cantidad máxima de celdas que puede alejarse una célula cancerígena de la frontera del tumor donde se originaron utilizando el dato anterior. Esto devuelve un valor entre 30 y 300 celdas aproximadamente, luego  $\mu_{max} \in [30, 300]$  con un valor promedio de  $\mu_{max} = 165$  aproximadamente.
3.  $\xi_{sc}$ :  $\xi_{sc} = 5.0 \times 10^{-4}$ .
4.  $\xi_{mic}$  y  $\psi_{mic}$ : Según [48, 49] los destinos más frecuentes de las metástasis del carcinoma ductal infiltrante lo constituyen los huesos, pulmones e hígado en ese orden, en un 60%, 34% y 20% de los casos, mientras que las metástasis en la propia mama son muy poco frecuentes. Este hecho se puede interpretar de acuerdo a la teoría de la semilla y el sustrato como un indicador de la hostilidad del entorno del órgano hacia las células cancerígenas, y por tanto puede utilizarse como vía para determinar los parámetros  $\xi_{mic}$  y  $\psi_{mic}$ .
5.  $\eta_{mig}$  y  $K_{mig}$ : Como se expuso en la sección 3.7.3, la elección de los parámetros de ajuste  $\eta_{mig}$  y  $K_{mig}$  permite representar la aparición de células migratorias adecuadamente. En [25] el valor de esta probabilidad de aparición de células migratorias se establece como un valor constante igual a 0.05 en toda la simulación para obtener ramas invasivas poco densas, lo cual nos otorga una medida para ajustar nuestra función de probabilidad. Si se desea reproducir un cáncer con un alto nivel migratorio se precisa establecer un valor de probabilidad más alto.

#### 4.4. Configuraciones y parámetros de la simulación.

Además de los parámetros antes mencionados, algunos de los parámetros y configuraciones que se pueden modificar son:

- Parámetros correspondientes a la cantidad de estados que pueden tener las celdas del autómata y descripciones de los mismos.
- Parámetros de posibles transiciones entre los estados del automata.
- Parámetros de probabilidades para que ocurran las transiciones entre los estados. Al incluir parámetros para el cálculo de ciertas probabilidades, se puede

tener en cuenta el cálculo de la probabilidad de la interacción de las células tumorales con el sistema inmune, como se hace en [9].

- Parámetros correspondientes con la forma de los órganos donde se desarrollara la simulación.
- Parámetros para describir el esquema de los órganos donde se llevará a cabo la simulación. De esta forma podemos tener en cuenta las características de cada órgano por separado y realizar una simulación más realista.

Existen muchos otros parámetros que son configurables.

## 4.5. Manejo de la información y detalles de la simulación.

Para manejar de manera eficiente la información se hace uso de diferentes técnicas y herramientas:

- Uso de archivos .json para manejar la información y los parámetros a asignar.
- Uso de lenguajes de programación rápidos y eficientes como C# para el manejo de memoria y guardado de gran cantidad de información en memoria o disco.
- Empleo de matrices, grafos y estructuras similares.
- Empleo de estructuras que manejen búsquedas rápidas como diccionarios o tablas de hash.

En cuanto a la simulación se destacan los siguientes aspectos:

- Se lleva a cabo la implementación de un motor eficiente que nos permita simular cualquier tumor que se origine en el tejido epitelial de cualquier órgano.
- Para trabajar con grandes cantidades de datos se realiza el análisis región por región del órgano que se esté analizando.
- El rendimiento, la velocidad y el alcance dependerán de los recursos con los que cuente el ordenador en el que se esté ejecutando la simulación.

## 4.6. Herramientas computacionales utilizadas

Para desarrollar este trabajo se utilizaron las siguientes herramientas:

- En la parte de la generación de la simulación, C# en su versión de .net7.0.
- En la parte visual para visualizar las células y sus conexiones en determinadas regiones Python en su versión 3.11 con Streamlit y otras dependencias.
- En la parte visual para renderizar el tumor, Unity en su versión 2021.3.28f1.

## Capítulo 5

# Detalles de implementación y resultados computacionales

Los experimentos y resultados obtenidos de estos son esenciales para la validación del modelo computacional que se desarrolla. En esta sección se presentan los resultados obtenidos luego de promediar varias simulaciones del automáta, alrededor de unas 30. Se llevan a cabo en un ordenador de gama media-alta con un i3 de 8va generación con un reloj a 2.20GHz y 12gb de RAM. Se mencionaron algunas de las configuraciones que se aplicaron en el capítulo anterior, pero en este se suministran las restantes.

Tabla 5.1: Valores de los parámetros de construcción de la red, de la asignación de estados iniciales y de las regiones y vectores de nutrientes. Se utiliza la escala 1 : 3 donde el tiempo transcurrido entre las generaciones del autómata  $n$  y  $n + 1$  se corresponde a 72 horas y cada celda del autómata contiene 9 células reales.

|                   |   |
|-------------------|---|
| <i>Red</i>        | $s_x = 200; s_y = 100; s_z = 100; s_o = 100; p = 0.01.$   |
| <i>Estados</i>    | Para el órgano primario correspondiente con la mama – Esquema I: $v_x^t = 50, v_y^t = 50, v_z^t = 50$ . Para el órgano secundario correspondiente con el pulmón – Esquema I: $o_s = 100$ .  |
| <i>Nutrientes</i> | Para el órgano primario – $R_1 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 100) \wedge (0 \leq v_y < 50) \wedge (0 \leq v_z < 50)\}$ , $B_{01} = \{\vec{\nu}_{((0,0),(0,1))}\}$ , $R_2 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 100) \wedge (50 \leq v_y < 100) \wedge (50 \leq v_z < 100)\}$ . Para el órgano secundario – $R_3 = \{v \mid v \in V(G) : (100 \leq v_x < 200) \wedge (0 \leq v_y < 100) \wedge (0 \leq v_z < 100)\}$ . |

## 5.1. Crecimiento avascular

Primeramente se tiene en cuenta describen el desarrollo de un tumor avascular de crecimiento rápido. Al final de cada sección se comparan los resultados con [6]. Para ello se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas, promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios avasculares  $R_a \in [0.5, 1]mm$  y una probabilidad máxima avascular  $\rho_{max}^a = 1$  como se muestran en el cuadro 5.2

Tabla 5.2: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular.

|                 |  |
|-----------------|--|
| <i>Mínimo</i>   | $P_0^a = 1, K_a = 6.944 \times 10^1, r_a = 5.797 \times 10^{-2}, \Delta t = 1.693 \times 10^1, n_a = 9$ , generaciones del autómata: 10 (30 días).   |
| <i>Promedio</i> | $P_0^a = 1, K_a = 2.222 \times 10^2, r_a = 1.802 \times 10^{-2}, \Delta t = 2.996 \times 10^1, n_a = 20$ , generaciones del autómata: 21 (63 días).  |
| <i>Máximo</i>   | $P_0^a = 1, K_a = 4.938 \times 10^2, r_a = 8.097 \times 10^{-3}, \Delta t = 4.558 \times 10^1, n_a = 34$ , generaciones del autómata: 35 (105 días). |

Para realizar la comparación con un carcinoma ductal que crezca más lento se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas, promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios avasculares  $R_a \in [0.5, 1]mm$  y una probabilidad máxima avascular  $\rho_{max}^a = 0.1$  como se muestra en el cuadro 5.3.

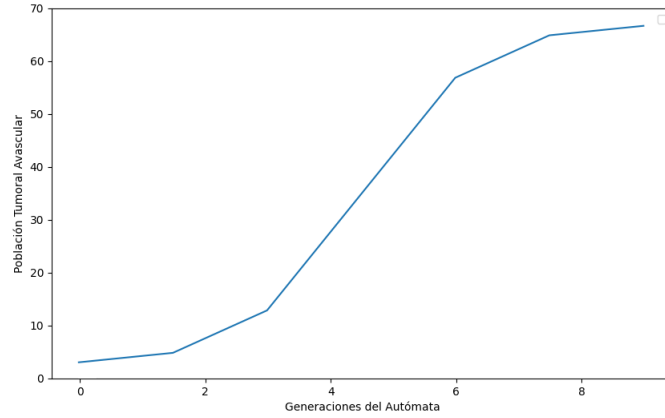
Tabla 5.3: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento durante la etapa avascular.

|                 |  |
|-----------------|--|
| <i>Mínimo</i>   | $P_0^a = 1, K_a = 6.944 \times 10^1, r_a = 5.797 \times 10^{-3}, \Delta t = 2.854 \times 10^1, n_a = 51$ , generaciones del autómata: 52 (156 días).   |
| <i>Promedio</i> | $P_0^a = 1, K_a = 2.222 \times 10^2, r_a = 1.802 \times 10^{-3}, \Delta t = 5.497 \times 10^1, n_a = 109$ , generaciones del autómata: 110 (330 días). |
| <i>Máximo</i>   | $P_0^a = 1, K_a = 4.938 \times 10^2, r_a = 8.097 \times 10^{-4}, \Delta t = 8.604 \times 10^1, n_a = 178$ , generaciones del autómata: 179 (537 días). |

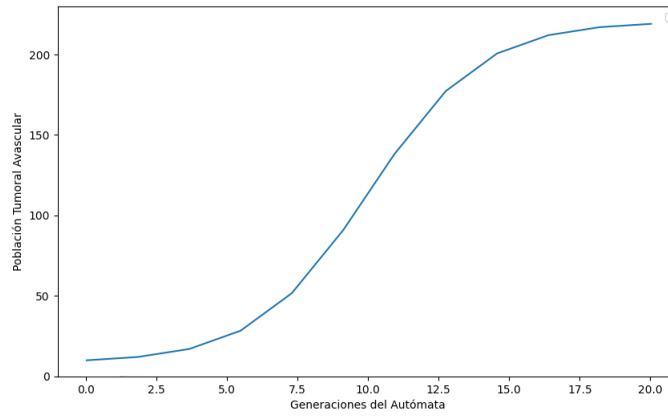
Luego, tenemos varias imagenes sobre la simulación del automata celular en etapa avascular:

En la figura 5.5 se muestran las visualizaciones de una de las simulaciones del autómata de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular. Al tratarse de un carcinoma que constituye un tipo de cáncer que surge en el epitelio (en naranja) se puede apreciar que comienza su desarrollo en esta capa de tejido. Se puede apreciar, además, la adecuada aplicación de la regla del crecimiento tumoral definida en la sección 3.7.2 que establece que durante la etapa avascular un

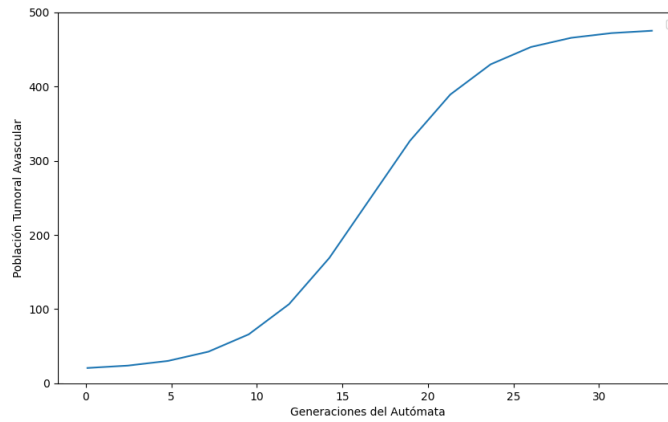




(a) Crecimiento mínimo  $K_a = 6.944 \times 10^1$



(b) Crecimiento promedio  $K_a = 2.222 \times 10^2$



(c) Crecimiento máximo  $K_a = 4.938 \times 10^2$

Figura 5.1: Población de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con  $\rho_{max}^a = 1$  durante la etapa avascular.

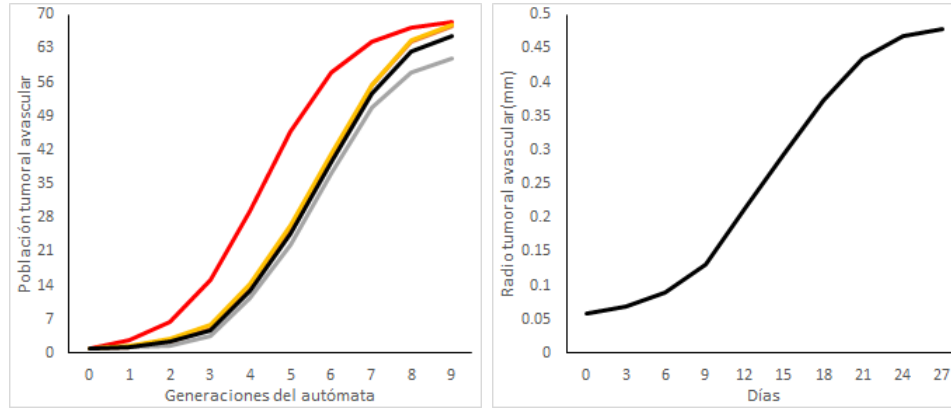
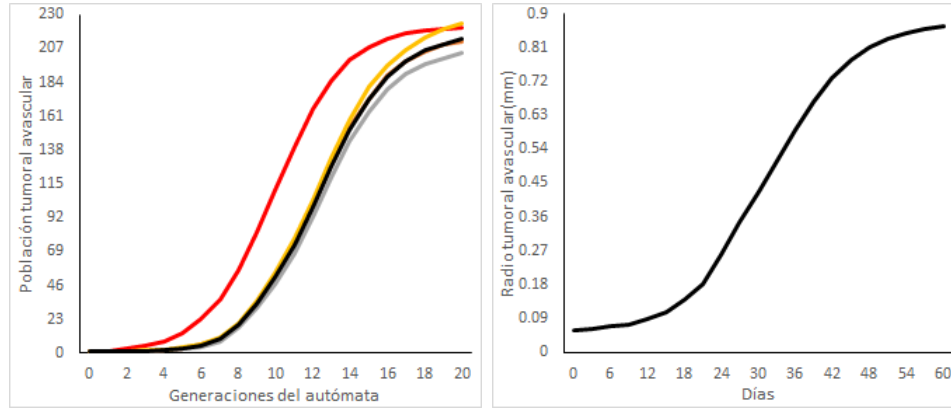
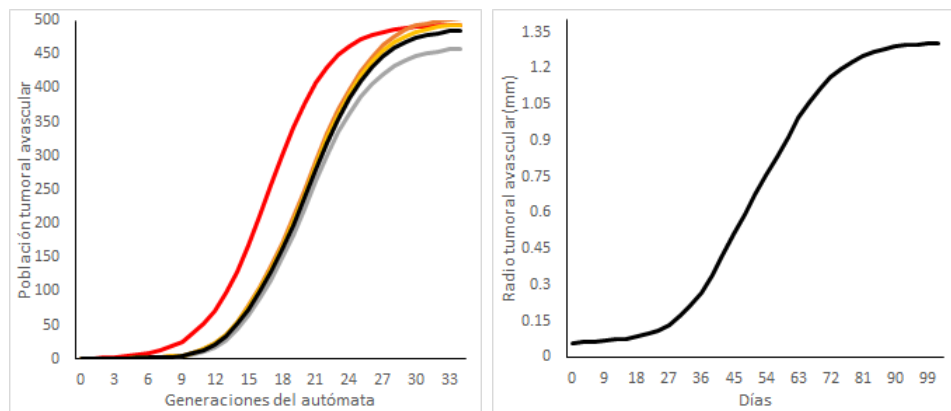

 (a) Crecimiento mínimo  $K_a = 6.944 \times 10^1$ 

 (b) Crecimiento promedio  $K_a = 2.222 \times 10^2$ 

 (c) Crecimiento máximo  $K_a = 4.938 \times 10^2$ 

Figura 5.2: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con  $\rho_{max}^a = 1$  durante la etapa avascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.2. (a,b,c-izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómata. (a,b,c-derecha) En negro los promedios del radio tumoral. Tomado de [6].

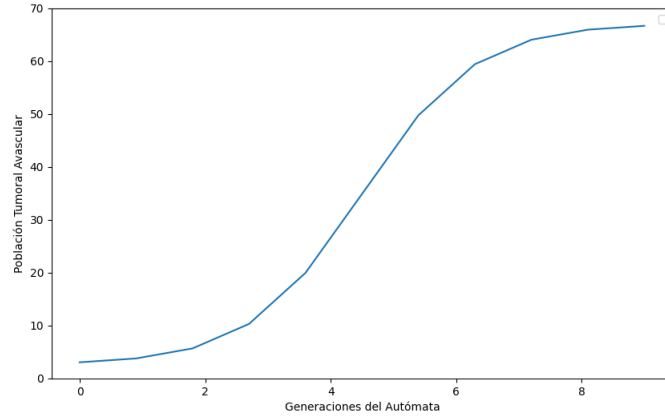
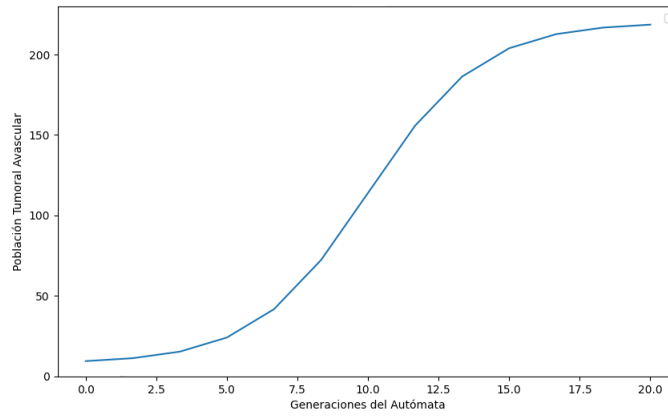
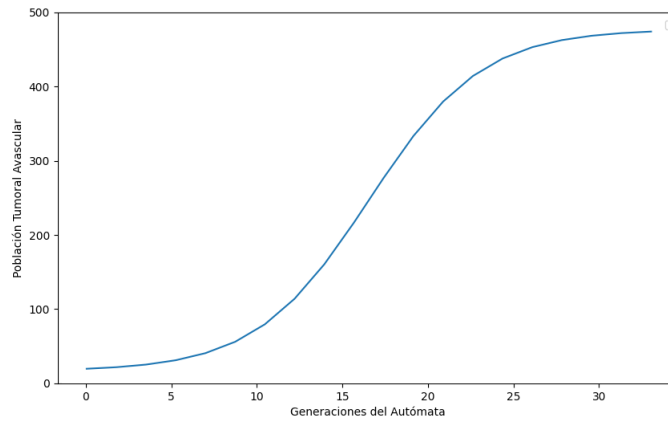
(a) Crecimiento mínimo  $K_a = 6.944 \times 10^1$ (b) Crecimiento promedio  $K_a = 2.222 \times 10^2$ (c) Crecimiento máximo  $K_a = 4.938 \times 10^2$ 

Figura 5.3: Población de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con  $\rho_{max}^a = 1$  durante la etapa avascular.

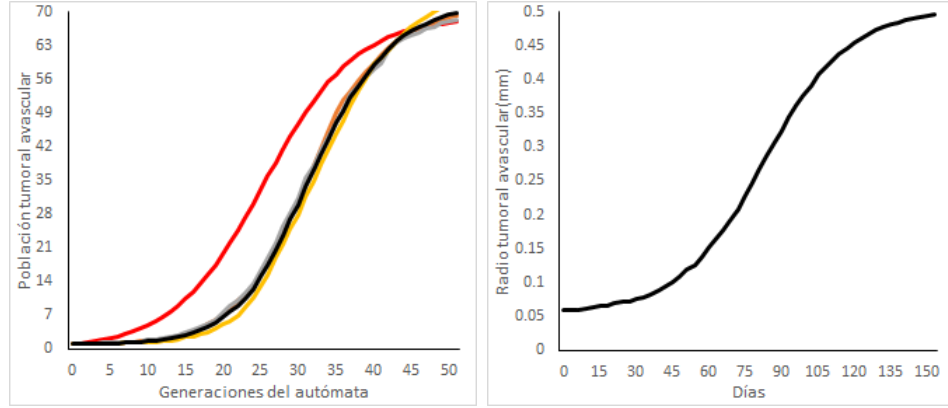
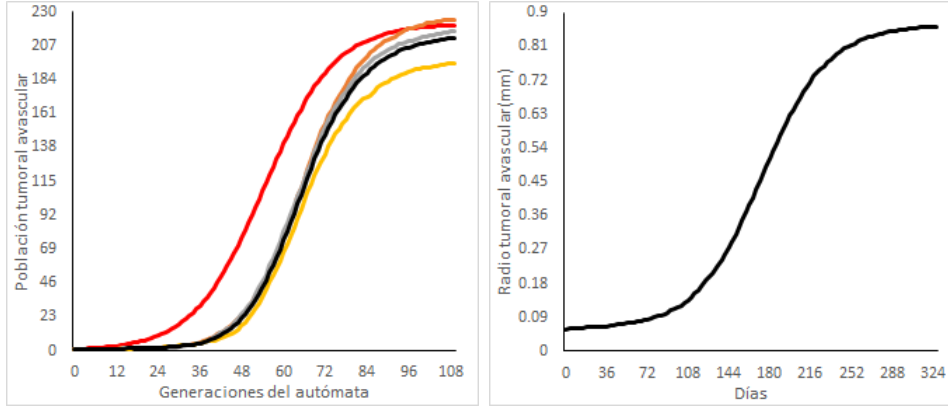
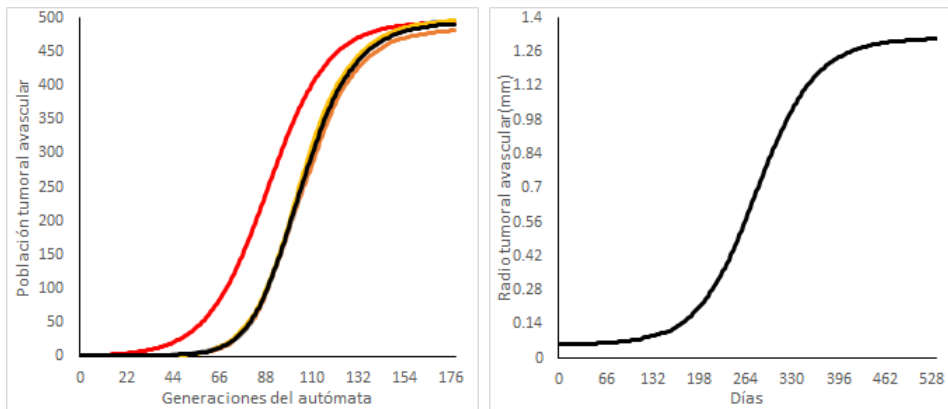
(a) Crecimiento mínimo  $K_a = 6.944 \times 10^1$ (b) Crecimiento promedio  $K_a = 2.222 \times 10^2$ (c) Crecimiento máximo  $K_a = 4.938 \times 10^2$ 

Figura 5.4: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con  $\rho_{max}^a = 0.1$  durante la etapa avascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.3. (a,b,c–izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómata. (a,b,c–derecha) En negro los promedios del radio tumoral. Tomado de [6].

tumor primario no puede penetrar la membrana basal e invadir el estroma (en gris). En ninguna de las imágenes se evidencia esta invasión. La influencia de los vectores de concentración de nutrientes definen la dirección de la expansión tumoral (en negro) que se mantiene paralela al epitelio y avanza de forma limitada hacia el lumen (en blanco). La invasión del estroma tiene lugar durante la etapa vascular del tumor primario y durante las etapas avascular y vascular en tumores secundarios.

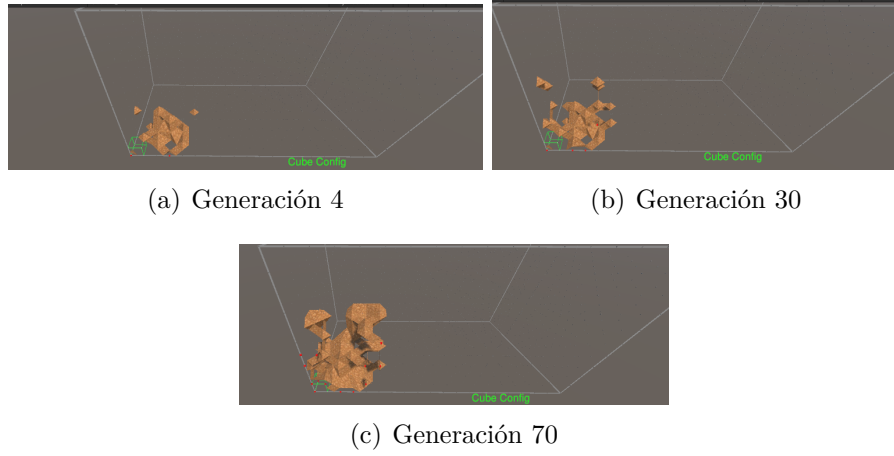


Figura 5.5: Visualizaciones de una simulación del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular. Las generaciones del autómata mostradas se obtienen mediante los parámetros correspondientes con la capacidad de carga promedio (cuadro 5.2). El área mostrada posee dimensiones  $[0, 10.5]mm \times [0, 10.5]mm \times [0, 10.5]mm$ .

## 5.2. Crecimiento vascular

Este conjunto de parámetros de la ley de crecimiento logística describen el desarrollo de un tumor vascular de crecimiento rápido. Para ello se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas, promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios vasculares  $R_v \in [10, 15]mm$  y una probabilidad máxima vascular  $\rho_{max}^v = 1$  como se muestra en el cuadro 5.4. La población inicial utilizada es la capacidad de carga avascular promedio, es decir,  $P_0^v = K_a = 2.222 \times 10^2$ . Los resultados provenientes de las simulaciones con los parámetros del cuadro 5.4 se muestran en las gráficas 5.7. El análisis de los resultados presentados se lleva a cabo en la sección 5.3.

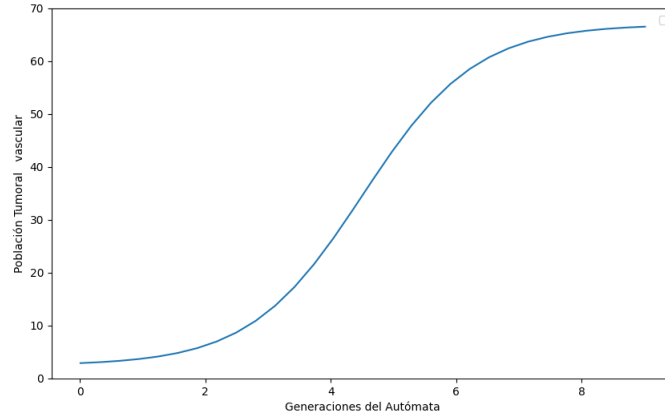
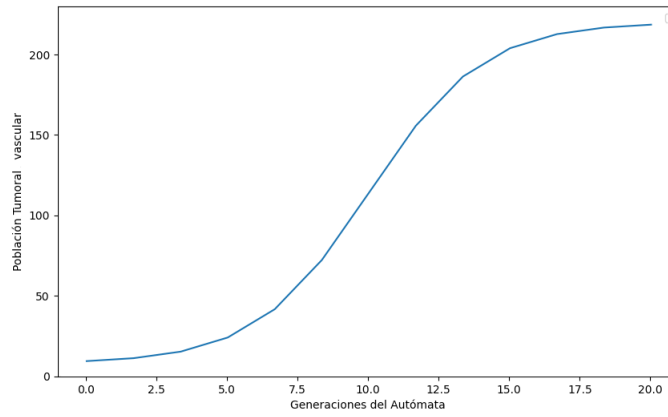
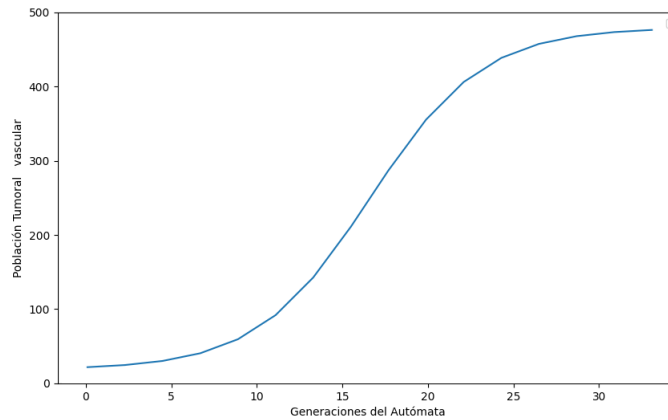
(a) Crecimiento mínimo  $K_a = 6.944 \times 10^1$ (b) Crecimiento promedio  $K_a = 2.222 \times 10^2$ (c) Crecimiento máximo  $K_a = 4.938 \times 10^2$ 

Figura 5.6: Población de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con  $\rho_{max}^v = 1$  durante la etapa vascular.

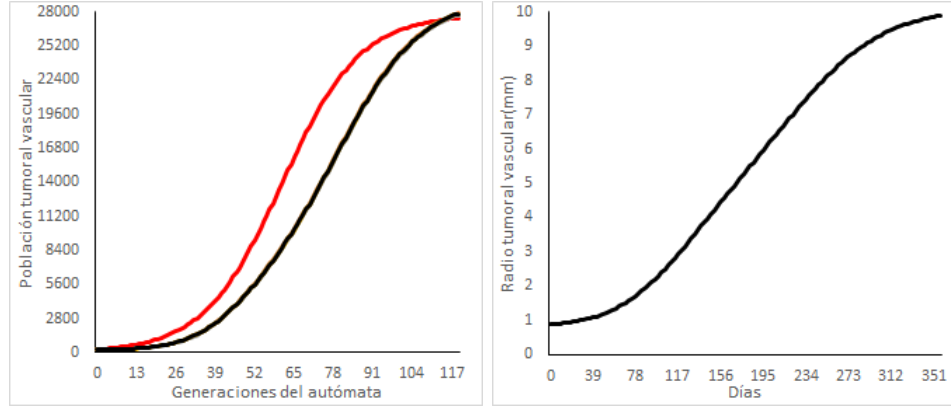
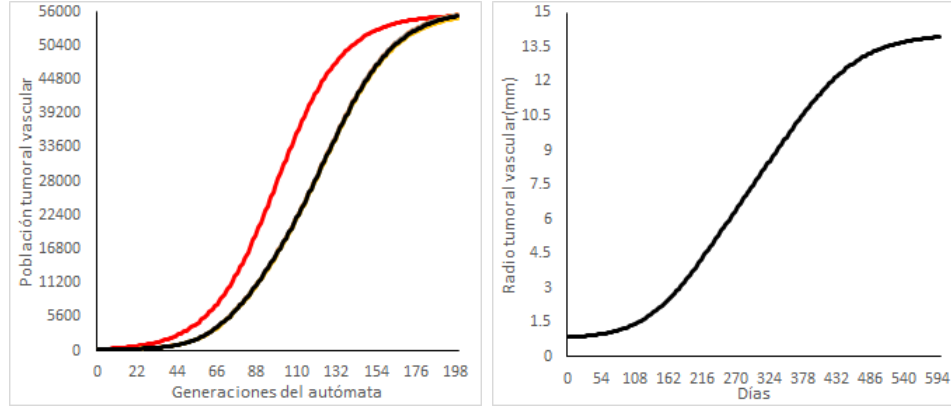
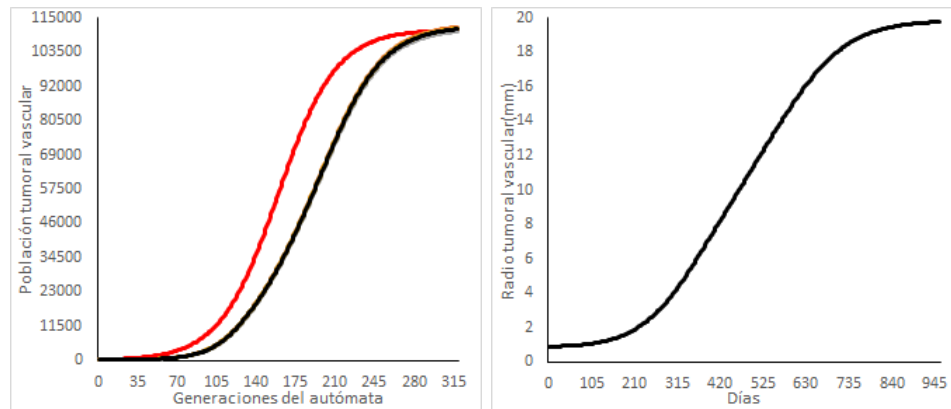
(a) Crecimiento mínimo  $K_v = 2.778 \times 10^4$ (b) Crecimiento promedio  $K_v = 5.556 \times 10^4$ (c) Crecimiento máximo  $K_v = 1.111 \times 10^5$ 

Figura 5.7: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con  $\rho_{max}^v = 1$  durante la etapa vascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.4. (a,b,c–izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómata. (a,b,c–derecha) En negro los promedios del radio tumoral. Tomado de [6].

Tabla 5.4: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa vascular.

|                 |  |
|-----------------|--|
| <i>Mínimo</i>   | $P_0^v = 2.222 \times 10^2$ , $K_v = 2.778 \times 10^4$ , $r_v = 1.44 \times 10^{-4}$ , $\Delta t = 5.401 \times 10^2$ , generaciones del autómata: 121 (363 días).  |
| <i>Promedio</i> | $P_0^v = 2.222 \times 10^2$ , $K_v = 5.556 \times 10^4$ , $r_v = 7.199 \times 10^{-5}$ , $\Delta t = 7.665 \times 10^2$ , generaciones del autómata: 201 (603 días). |
| <i>Máximo</i>   | $P_0^v = 2.222 \times 10^2$ , $K_v = 1.111 \times 10^5$ , $r_v = 3.6 \times 10^{-5}$ , $\Delta t = 1.079 \times 10^3$ , generaciones del autómata: 321 (963 días).   |

### 5.3. Validación del crecimiento tumoral

Se puede observar, de los resultados de 5.1 que se obtiene una curva parecida a la descrita en [12] presente en otros modelos de la literatura que utilizan otras ecuaciones de crecimiento como Gompertz [32, 13, 14, 25]. Cabe destacar que el modelo devuelve valores biológicamente realistas. A pesar de no contar con muchas células presenta una curva de crecimiento que acierta tanto en el tiempo como en la cantidad de células cancerígenas en cierto instante de tiempo presentes en la simulación. Los casos mostrados anteriormente demuestran que el modelo es capaz de reconstruir el desarrollo tumoral para ambas etapas en un período de tiempo arbitrario.

Para analizar el radio y las poblaciones se hace necesario tener en cuenta el escalado de la simulación, se hace muy difícil realizar comparaciones con resultados de la literatura. Teniendo una escala más realista de 1:1 se podrían contabilizar mejor la cantidad de células, ya que actualmente se está asumiendo que existen muchas células que comparten un mismo estado en cada rejilla de la grilla. Luego de realizar varios análisis se obtuvo que al menos el 46% de las veces el radio suele coincidir aproximadamente con los resultados presentes en la literatura, obteniéndose valores del radio de 0.5mm para la etapa avascular y partiendo de este valor obtener un radio de 10mm para la etapa vascular.

### Células migratorias y metástasis

Se presentan resultados sobre la migración y metástasis a un tumor secundario. En las imágenes se puede presenciar como las células tumorales se desprenden del tumor principal y van invadiendo al órgano secundario formando una micrometástasis.



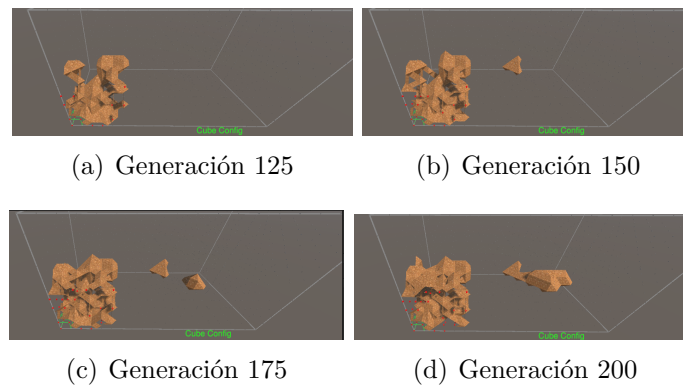


Figura 5.8: Visualizaciones de una simulación del autómata celular del ciclo vital del cáncer donde el tumor primario posee un alto potencial metastásico y la localización destino se corresponde con los pulmones. El tumor de mayor área es el principal y el de menor área es el secundario que está llevando a cabo la metástasis. El área mostrada para cada localización posee dimensiones  $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$ .

# Conclusiones

En este estudio, se diseñó un modelo para imitar los comportamientos más agresivos del cáncer, utilizando autómatas celulares como medio de representación. Como se demostró en la sección 5, este modelo puede generar una variedad de estos comportamientos utilizando diferentes conjuntos de parámetros. Las reglas, junto con el proceso de actualización, se diseñaron cuidadosamente y representan un enfoque innovador para la modelación de fenómenos complejos en las ciencias biológicas, químicas y físicas utilizando autómatas celulares. Estos elementos capturan los pasos fundamentales en el crecimiento, invasión, migración y metástasis del cáncer, que según la literatura consultada, no han sido completamente descritos en ningún modelo anterior. Este modelo permite modelar estos comportamientos a nivel macroscópico a partir de parámetros que son principalmente a nivel microscópico. Al revisar los objetivos establecidos en la introducción, podemos verificar si se lograron satisfactoriamente:

- Se definió una red de mundo pequeño mediante el modelo Watts-Strogatz.
- Se definió el conjunto de células y la función de vecindad del autómata a partir de la red creada haciendo uso de conexiones entre las células.
- Se definieron un conjunto de estados para las células del autómata que permitan representar las distintas entidades biológicas que se tienen en cuenta en el modelo, entre las cuales están presentes las células normales, cancerígenas y las inmunológicas.
- Se definió una función de transición que, siguiendo ciertas reglas, permita describir: la evolución tumoral durante las etapas de su desarrollo, como afecta el tumor a los tejidos sanos, la interacción del tumor con el sistema inmunológico, la migración de células cancerígenas a través de los tejidos sanos y, finalmente, la metástasis.
- Se establecieron comparaciones entre los resultados obtenidos y datos y evidencias experimentales existentes en la literatura mostrando que el modelo se comporta de forma realista

- Se representaron gráficamente los procesos presentes en la simulación.
- Se desarrolló un modelo dinámico en cuanto a los parámetros y factores que influyen en la simulación para obtener resultados más realistas.
- Se implementaron algoritmos eficientes para procesar grandes cantidades de células y sus conexiones.

Es importante destacar que el modelo, como herramienta generadora de hipótesis, cumple su función pues propone varias suposiciones que podrían orientar a los profesionales de la salud y a los investigadores clínicos a llevar a cabo experimentos para su confirmación, contribuyendo así a una mejor comprensión del cáncer. Estas hipótesis incluyen:

- En presencia de dos tumores con la misma capacidad para generar células migratorias, identificadas por sus marcadores genéticos y con la misma velocidad de migración, uno con un crecimiento rápido y el otro con un crecimiento lento, se esperaría que el tumor de crecimiento lento tenga una migración significativamente mayor que el de crecimiento rápido.
- los tumores que presentan una forma irregular pueden ser interpretados en algunos casos como metástasis que crece de manera próxima tanto en tumores secundarios como en primarios. Lo que sugiere que una combinación de este factor con las tensiones ejercidas por medios adyacentes son los causantes de la morfología tumoral.
- La eliminación de una subpoblación dentro de un tumor puede corresponderse con un conjunto de células cancerígenas débilmente establecidas, como es una micrometástasis latente [18].

El crecimiento de un tumor puede ser visualizado en 3D utilizando la técnica de Marching Cubes. Se utiliza ampliamente para visualizaciones médicas, como imágenes de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Además, el algoritmo de Marching Cubes puede reducir el tiempo de cálculo utilizado para el muestreo en la reconstrucción 3D. Sin embargo, uno de los problemas principales de Marching Cubes es la presencia de voxels no utilizados que pueden generarse durante el análisis de las coordenadas y los valores de intensidad de las imágenes 2D. Estos voxels no utilizados pueden afectar la suavidad de la superficie 3D [50].

La creación de una herramienta para simular el crecimiento de un tumor con un autómata celular en cualquier órgano del cuerpo humano es un avance significativo en el campo de la modelación y simulación de sistemas biológicos. Esta herramienta

proporciona un enfoque innovador y flexible para estudiar el crecimiento de los tumores, lo cual tiene importantes implicaciones tanto en la investigación básica como en la clínica.

La capacidad de cargar configuraciones específicas y ajustar, agregar o eliminar parámetros que influyen en el realismo de la simulación permite adaptar el modelo a diferentes escenarios y condiciones. Esto hace que la herramienta sea altamente versátil y aplicable a una amplia gama de situaciones y tipos de tumores.

El uso de autómatas celulares para simular el crecimiento del tumor proporciona una representación detallada y dinámica del proceso. Los autómatas celulares son especialmente adecuados para este tipo de modelado, ya que permiten representar de forma precisa y realista la interacción entre las células y su entorno, así como los cambios que ocurren en el tiempo [12].

¿Cuánto progreso se ha hecho hasta ahora?

- Se ha implementado la carga y uso de parámetros para la simulación.
- Se ha implementado el motor para simular el crecimiento de un tumor en órganos pequeños.
- Se ha visualizado el tamaño que tomará el tumor durante la simulación.
- Se ha implementado el código para renderizar la forma que tendrá el tumor.

¿Cuál será el enfoque en las próximas etapas?

- Mejorar todo lo anterior, por ejemplo, mejorar la implementación de la renderización 3D utilizando Marching Cubes para obtener caras y triángulos más suaves.
- Implementar cambios entre estados siguiendo los detalles encontrados en la literatura.
- Implementar algoritmos eficientes para procesar grandes cantidades de células y sus conexiones, estamos hablando de millones de ambos.
- Agregar técnicas de Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático para obtener mejores aproximaciones a la realidad.

# Recomendaciones

Luego de obtener varios resultados en el presente estudio se sugieren varias recomendaciones dirigidas a mejorar el modelo y potenciar posibles direcciones para investigaciones futuras y aplicaciones prácticas:

- **Mejora de las técnicas de visualización:** Aunque el uso de la técnica de Marching Cubes para la renderización en 3D ya proporciona una representación detallada y precisa de los tumores, se deben explorar técnicas de visualización más avanzadas para mejorar la precisión y la capacidad de detalle de la simulación. Esto podría permitir una comprensión aún más profunda del crecimiento y propagación del cáncer.
- **Incorporación de más parámetros en la simulación:** La simulación podría mejorarse aún más incorporando más parámetros, como la genética del paciente, el tipo y etapa del cáncer, y otros factores de salud. Esto podría permitir una simulación más precisa y personalizada del crecimiento tumoral.
- **Uso de la simulación para la educación y la formación:** La simulación podría utilizarse como herramienta de enseñanza para los estudiantes de medicina y los profesionales de la salud, ayudándoles a comprender mejor cómo se desarrolla y se propaga el cáncer. También podría utilizarse para la formación de pacientes y sus familias, proporcionándoles una comprensión visual de lo que está ocurriendo en el cuerpo.
- **Investigación adicional sobre el uso de la Inteligencia Artificial y el Aprendizaje Automático:** Como se mencionó anteriormente, se planean incorporar técnicas de Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático en futuras versiones de la herramienta. Se cree que esto podría permitir predecir con mayor precisión cómo se desarrollará y se propagará un tumor. Se recomienda que se realicen más investigaciones en esta área.
- **Promoción de la adopción de la herramienta por parte de los profesionales de la salud:** Para maximizar el impacto de la herramienta, sugerimos trabajar para promover su adopción por parte de los profesionales de la salud.

Esto podría implicar la realización de demostraciones y talleres, la creación de materiales de capacitación y la colaboración con hospitales y clínicas.

- **LLevar a cabo las simulaciones de este y otros modelos en un ordenador de altas prestaciones.**
- **Expandir el modelo para incluir mecanismos que simulen el crecimiento tumoral tras una cirugía quirúrgica, o para reducir el tamaño del tumor para su estudio.**
- **LLevar a cabo más simulaciones variando ciertos parámetros del modelo.**
- **Crear un modelo de autómatas celulares que represente el desarrollo de vasos sanguíneos en un tejido basándose en las concentraciones de factores de crecimiento angiogénicos, así como obtener una representación de los tejidos más realista:** Su propósito es simular de manera más precisa la angiogénesis tumoral [[12], [51], [52]]. Se recomienda investigar sobre temas de Ingeniería Tisular [53] para profundizar y alcanzar un mayor entendimiento en cuanto a la estructura real que tienen los tejidos del cuerpo humano y como representarlos computacionalmente.
- **Mejorar la implementación de la renderización 3D utilizando Marching Cubes para obtener caras y triángulos más suaves.**

# Bibliografía

- [1] National Cancer Institute. *What is Cancer?* 2024. URL: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>.
- [2] World Health Organization. *Cancer*. 2024. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [3] Isabelle Soerjomataram. «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries». En: *American Journal of Epidemiology* 84.Suppl 2 (dic. de 2020). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>, págs. 211-225. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [4] Maria Caridad Rubio et al. «COVID-19 and Cancer in Cuba». En: *Semin Oncol* 47.5 (oct. de 2020), págs. 328-329. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413158/>.
- [5] GY Muzazu Seke, Betelhiem Woldemedhin Mesele y Dagimawi Chilot Haile. «Targeted drug therapy». En: *SAGE Open Med* 9 (2021), pág. 20503121211034366. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366192/>.
- [6] D. Viera Barredo. «Autómata celular estocástico en redes complejas para el estudio de la invasión, migración y metástasis del cáncer». Universidad de La Habana, Facultad de Matemática y Computación. Departamento de Matemática, jun. de 2019. URL: [https://raw.githubusercontent.com/Krtucho/cellular\\_automata/main/docs/darien-tesis.pdf](https://raw.githubusercontent.com/Krtucho/cellular_automata/main/docs/darien-tesis.pdf).
- [7] A. Anderson y K. Rejniak. «Microenvironment driven invasion: a multiscale multimodel investigation». En: *Journal of Mathematical Biology* 58 (2009), págs. 579-624.
- [8] K. Rejniak y L. McCawley. «Current trends in mathematical modelling of tumor-microenvironment interactions: a survey of tools and applications». En: *Experimental Biology and Medicine* 235 (2010), págs. 411-423.
- [9] Huricha Ruanxiaogang. «A simple cellular automaton model for tumor-immunity system». En: *Proceedings of the 2003 IEEE*. 2003.

- [10] Duncan J. Watts y Steven H. Strogatz. «Collective dynamics of small-world networks». En: *Nature* 393 (1998), págs. 440-442.
- [11] W. E. Lorensen y H. E. Cline. «Marching Cubes: A High Resolution 3D Surface Construction Algorithm». En: *ACM SIGGRAPH Computer Graphics* 21.4 (1987), págs. 163-169. URL: <https://people.eecs.berkeley.edu/~jrs/meshpapers/LorensenCline.pdf>.
- [12] Andreas Deutsch, Philip K. Maini y Sabine Dormann. *Cellular Automaton Modelling of Biological Pattern Formation: Characterization, Applications, and Analysis*. Birkhuser Boston, 2007.
- [13] Sabine Dormann y Andreas Deutsch. «Modelling of self-organized avascular tumor growth with a hybrid cellular automaton». En: *In Silico Biology* 3 (2002), págs. 393-406.
- [14] A. Kansal y Salvatore Torquato. «Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth». En: *Journal of Theoretical Biology* 207 (2000), págs. 431-441.
- [15] Ariel Ramírez Torres. «Modelación del crecimiento de un tumor dentro del rango de la mecánica de medios continuos». Tesis doct. Universidad de la Habana, 2015.
- [16] H. Byrne y L. Preziosi. «Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures». En: *Math Med Biol* 20.4 (2003), págs. 341-366.
- [17] L. Preziosi y G. Vitale. «A multiphase model of tumor and tissue growth including cell adhesion and plastic reorganization». En: *Math Models Methods Appl Sci* 21.9 (2011). DOI:10.1142/s0218202511005593, págs. 1901-1932.
- [18] Vinay Kumar, Abdul K. Abbas y Jon C. Aster. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Saunders Elsevier Inc., 2015.
- [19] Genotipia. *Genética en Cáncer*. <https://genotipia.com/genetica-en-cancer>. Accessed on: 01 May 2024. 2024.
- [20] Tracey A. Martin et al. «Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective». En: *Landes Bioscience* (2013).
- [21] Steven A. Frank. *Dynamics of Cancer*. Princeton University Press, 2007.
- [22] Khan Academy. *Cancer*. <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/regulation-of-cell-cycle/a/cancer>. Accessed on: 01 May 2024. 2024.
- [23] Douglas Hanahan y Robert Weinberg. «Hallmarks of cancer». En: *Cell* 100 (2000), págs. 57-70.



- [24] CancerQuest. *Apoptosis*. <https://cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/apoptosis>. Accessed on: 01 May 2024. 2024.
- [25] Yang Jiao y Salvatore Torquato. «Emergent Behaviors from a Cellular Automaton Model for Invasive Tumor Growth in Heterogeneous Microenvironments». En: *Comput Biol* 7.12 (2011). DOI:10.1371/journal.pcbi.1002314.
- [26] Pahini Pandya, Jose L. Orgaz y Victoria Sanz-Moreno. «Modes of invasion during tumour dissemination». En: *Molecular Oncology* 11 (2016). DOI:10.1002/1878-0261.12019, págs. 5-27.
- [27] P. S. Steeg. «Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges». En: *Nat Med* 12 (2006), págs. 895-905.
- [28] Stephen Paget. «The distribution of secondary growths in cancer of the breast». En: *The Lancet* 1 (1889), págs. 571-573.
- [29] M. Bacac e I. Stamenkovic. «Metastatic cancer cell». En: *Annu Rev Pathol* 3 (2008), págs. 221-247.
- [30] K. Pantel y M. Speicher. «The biology of circulating tumor cells». En: *Oncogene* 35 (2016), pág. 1216.
- [31] R. Albert y A. László Barabási. «Statistical mechanics of complex networks». En: *Reviews of modern physics* 74 (2002).
- [32] A. Kansal y Salvatore Torquato. «Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimentional cellular automaton». En: *Journal of Theoretical Biology* 203 (2000), págs. 367-382.
- [33] M. A. Cirne y H. Pedrini. «Marching Cubes Technique for Volumetric Visualization Accelerated With Graphics Processing Units». En: *Journal of the Brazilian Computer Society* 19 (2013), págs. 223-233. URL: <https://journal-bcs.springeropen.com/articles/10.1007/s13173-012-0097-z>.
- [34] Dorothy A. Shead et al. *NCCN Guidelines for Patients: Stomach Cancer*. National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- [35] LUNGevery patient education series. *Squamous cell lung cancer*. Feb. de 2016.
- [36] Daniela Sia et al. «Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis». En: *Gastroenterology* 152 (2017), págs. 745-761.
- [37] Olivia Jane Scully et al. «Breast cancer metastasis». En: *Cancer Genomics and Proteomics* 9 (2012), págs. 311-320.
- [38] Pierre F. Verhulst. «Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement». En: *Correspondance mathématique et physique* 10 (), págs. 113-121.

- [39] Vincent Guinot. «Modelling using stochastic, finite state cellular automata: rule inference from continuum models». En: *Applied Mathematical Modelling* 26 (2002), págs. 701-714.
- [40] Ruben Interian et al. «Tumor growth modelling by cellular automata». En: *Mathematics and Mechanics of Complex Systems* 5.3-4 (2017), págs. 239-259.
- [41] A. J. Perumpanani y H. M. Byrne. «Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells». En: *Euro Journal Cancer* 35 (1999), págs. 1274-1280.
- [42] A. J. Perumpanani et al. «A two parameter family of traveling waves with a single barrier arising from the modelling of extracellular matrix mediated cellular invasion». En: *Physica D* 126 (1999), págs. 145-159.
- [43] J. A. Lawrence y P. S. Steeg. «Mechanisms of tumor invasion and metastasis». En: *World J Urol* 14 (1996), págs. 124-130.
- [44] D. v. Fournier et al. «Growth rate of 147 mammary carcinoma». En: *Cancer* 8 (1980), págs. 2198-2207.
- [45] José Roberto Rivas Amaya et al. *Guía técnica de prevención y control del cáncer de mama*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2006.
- [46] R. Vajtai. *Springer handbook of nanomaterials*. Springer Science y Business Media, 2013.
- [47] O. L. Mangasarian y W. H. Wolberg. «Cancer diagnosis via linear programming». En: *SIAM News* 23.5 (1990), págs. 1-18.
- [48] Kuhn Laboratory. *Breast Cancer Progression Models*. último acceso: 22-10-2017. 2017. URL: [http://kuhn.usc.edu/breast\\_cancer/](http://kuhn.usc.edu/breast_cancer/).
- [49] T. Paul et al. «Organ-specific isogenic metastatic breast cancer cell lines exhibit distinct Raman spectral signatures and metabolomes». En: *Oncotarget* 8.12 (2017), págs. 20266-20287.
- [50] Porawat Visutsak. «Marching Cubes and Histogram Pyramids for 3D Medical Visualization». En: *Journal of Imaging* 6 (2020). Available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:225446991>. URL: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321043>.
- [51] Cosmina S. Hoguea, Bruce T. Murray y James A. Sethian. «Simulating complex tumor dynamics from avascular to vascular growth using a general level-set method». En: *Journal of Mathematical Biology* 53 (2006), págs. 86-134.
- [52] A. Stéphanou et al. «How tumour-induced vascular changes alter angiogenesis: Insights from a computational model». En: *Journal of Theoretical Biology* 419 (2017), págs. 211-226.

- [53] Yang Wu, Jerry Fuh e Ibrahim Tarik Ozbolat. *3D Bioprinting in Tissue and Organ Regeneration*. Academic Press, 2022. URL: <https://shop.elsevier.com/books/3d-bioprinting-in-tissue-and-organ-regeneration/wu/978-0-12-824291-9>.

# Apéndices

## 5.4. Apéndice A: Solución de la ecuación de crecimiento logístico sujeta a las condiciones iniciales

$$\boxed{\begin{cases} \frac{dP}{dt} = rP(1 - \frac{P}{K}) \\ P(t=0) = P_0 \end{cases}}$$

$$(1.) \quad \frac{dP}{dt} = rP(1 - \frac{P}{K})$$

$$(8.) \quad e^{rt}e^C = \frac{P}{1 - \frac{P}{K}}$$

$$(2.) \quad rdt = \frac{dP}{P(1 - \frac{P}{K})}$$

$$(9.) \quad Ae^{rt} = \frac{P}{1 - \frac{P}{K}}$$

$$(3.) \quad \int rdt = \int \frac{dP}{P(1 - \frac{P}{K})}$$

$$(10.) \quad P = \frac{AK}{Ke^{-rt} + A} \\ * (P(t=0) = P_0)$$

$$(4.) \quad \int rdt = \int \frac{1}{P}dP + \int \frac{\frac{1}{K}}{1 - \frac{P}{K}}dP \\ * (u = 1 - \frac{P}{K}, du = -\frac{1}{K}dP)$$

$$(11.) \quad P_0 = \frac{AK}{K + A}$$

$$(5.) \quad rt + C = \ln P - \ln(1 - \frac{P}{K})$$

$$(12.) \quad A = \frac{KP_0}{K - P_0}$$

$$(6.) \quad e^{rt+C} = e^{\ln P - \ln(1 - \frac{P}{K})}$$

$$(13.) \quad P = \frac{\frac{KP_0}{K - P_0}K}{Ke^{-rt} + \frac{KP_0}{K - P_0}}$$

$$(7.) \quad e^{rt+C} = \frac{e^{\ln P}}{e^{\ln(1 - \frac{P}{K})}}$$

$$P(t) = \frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}}$$

## 5.5. Apéndice B: Derivación de la función P(t) para su utilización como función de probabilidad

$$P(t) = \frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}}$$

$$(1.) \quad P'(t) = \left[ \frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}} \right]'$$

$$(2.) \quad f = P_0 K$$

$$(3.) \quad f' = (P_0 K)' = 0$$

$$(4.) \quad g = P_0 + (K - P_0)e^{-rt} = P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt}$$

$$(5.) \quad g' = (P_0 + (K - P_0)e^{-rt})' = (P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})' = P_0re^{-rt} - Kre^{-rt}$$

$$(6.) \quad g^2 = (P_0 + (K - P_0)e^{-rt})^2 = (P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2$$

$$(7.) \quad P'(t) = \frac{P_0 K (Kre^{-rt} - P_0re^{-rt})}{(P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2}$$

$$(8.) \quad P'(t) = \frac{P_0 K (re^{-rt}(K - P_0))}{(P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2}$$

$$(9.) \quad P'(t) = \frac{P_0 Kre^{-rt}(K - P_0)}{(P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2} \cdot \frac{e^{2rt}}{e^{2rt}}$$

$$(10.) \quad P'(t) = \frac{P_0 Kre^{rt}(K - P_0)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^2}$$

$$P'(t) = \frac{P_0 Kre^{rt}(K - P_0)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^2}$$

## 5.6. Apéndice C: Derivación de la función $P'(t)$ para la búsqueda de sus puntos estacionarios

$$P'(t) = \frac{P_0 K r e^{rt} (K - P_0)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2}$$

$$(1.) \quad P''(t) = \left[ \frac{P_0 K r e^{rt} (K - P_0)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2} \right]'$$

$$(2.) \quad f = P_0 K r e^{rt} (K - P_0) = P_0 K^2 r e^{rt} - P_0 K r e^{rt}$$

$$(3.) \quad f' = (P_0 K r e^{rt} (K - P_0))' = P_0 K r^2 e^{rt} (K - P_0) = P_0 K^2 r^2 e^{rt} - P_0 K r^2 e^{rt}$$

$$(4.) \quad g = (P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2 = P_0^2 e^{2rt} - 2P_0^2 e^{rt} + 2P_0 K e^{rt} - 2P_0 K + P_0^2 + K^2$$

$$(5.) \quad g' = ((P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2)' = 2P_0^2 r e^{2rt} - 2P_0^2 r e^{rt} + 2P_0 K r e^{rt}$$

$$(6.) \quad g^2 = ((P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2)^2 = (P_0 e^{rt} - P_0 + K)^4$$

$$(7.) \quad P''(t) = \frac{3P_0^3 K^2 r^2 e^{rt} + P_0 K^4 r^2 e^{rt} + P_0^4 K r^2 e^{3rt} - 3P_0^2 K^3 r^2 e^{rt} - P_0^3 K^2 r^2 e^{3rt} - P_0^4 K r^2 e^{rt}}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(8.) \quad P''(t) = \frac{P_0^3 K r^2 e^{3rt} (P_0 - K) + 3P_0^2 K^2 r^2 e^{rt} (P_0 - K) - P_0 K r^2 e^{rt} (P_0^3 - K^3)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(9.) \quad P''(t) = \frac{(P_0 - K)(P_0^3 K r^2 e^{3rt} + 2P_0^2 K^2 r^2 e^{rt} - P_0 K^3 r^2 e^{rt} - P_0^3 K r^2 e^{rt})}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(10.) \quad P''(t) = \frac{P_0 K r^2 e^{rt} (P_0 - K)(P_0^2 e^{2rt} + 2P_0 K - K^2 - P_0^2)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(11.) \quad P''(t) = \frac{P_0 K r^2 e^{rt} (P_0 - K)(P_0 e^{rt} + P_0 - K)(P_0 e^{rt} - P_0 + K)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(12.) \quad P''(t) = \frac{P_0 K r^2 e^{rt} (P_0 - K)(P_0 e^{rt} + P_0 - K)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^3}$$

$$(13.) \quad 0 = e^{rt} (P_0 - K)(P_0 e^{rt} + P_0 - K)$$

$$(14.) \quad 0 = P_0 e^{rt} + P_0 - K$$

$$(15.) \quad e^{rt} = \frac{K - P_0}{P_0}$$

$$(16.) \ln e^{rt} = \ln \frac{K - P_0}{P_0}$$

$$(17.) rt = \ln \frac{K - P_0}{P_0}$$

$$(18.) t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}$$

|   |   |
|---|---|
| $P''(t) = \frac{P_0 K r^2 e^{rt} (P_0 - K) (P_0 e^{rt} + P_0 - K)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^3}$ | $t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}$ |
|---|---|

## 5.7. Apéndice D: Diversos tipos de epitelios del organismo

**Escamoso simple** – Se encuentra en los alvéolos pulmonares y como recubrimiento de las cavidades del corazón y de los vasos sanguíneos y linfáticos. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de  $0.02mm$ .

**Cúbico simple** – Se encuentra en los ductos de glándulas secretoras como la tiroides, y en los túbulos del riñón. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de  $0.035mm$ .

**Columnar simple** – Se encuentra en los bronquios, útero, tracto digestivo y vejiga. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de  $0.1mm$ .

**Columnar pseudoestratificado** – Se encuentra en la tráquea, en la mayoría del tracto respiratorio superior y en los conductos auditivos. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de  $0.1mm$ .

**Columnar estratificado** – Se encuentra principalmente en la uretra, faringe y en los ductos de algunas glándulas. Presenta dos capas de células de un grosor total aproximado de  $0.1mm$ .

**Cúbico estratificado** – Se encuentra en las glándulas sudoríparas, salivares y mamarias. Presenta dos capas de células de un grosor total aproximado de  $0.05mm$ .

**Escamoso estratificado** – Se encuentra como recubrimiento del esófago, boca y vagina. Presenta de cuatro a cinco capas de células de un grosor total aproximado de  $0.06mm$ .

**Transicional** – Se encuentra en el interior de la vejiga y la uretra. Presenta de tres a cinco capas de células de un grosor total aproximado de  $0.07mm$ .

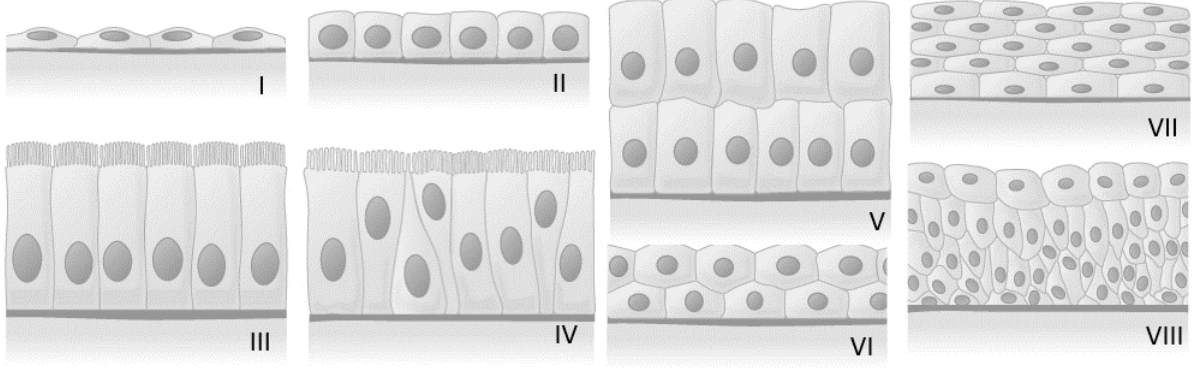


Figura 5.9: Diagramas mostrando los distintos tipos de epitelios del organismo: escamoso simple (*I*); cúbico simple (*II*); columnar simple (*III*); columnar pseudoestratificado (*IV*); columnar estratificado (*V*); cúbico estratificado (*VI*); escamoso estratificado (*VII*); y transicional (*VIII*). (Figura tomada de [18]).

## 5.8. Apéndice E: Simulación del ciclo vital del cáncer para un tumor primario con un alto potencial metastásico en el interior de un ducto mamario

Tabla 5.5: Parámetros de la simulación.

|                    |   |
|--------------------|---|
| <i>Red</i>         | $s_x = 200; s_y = 100; s_z = 100; s_o = 100; p = 0.01$ .  |
| <i>Estados</i>     | Para el órgano primario correspondiente con la mama – Esquema I: $v_x^t = 50, v_y^t = 50, v_z^t = 50$ . Para el órgano secundario correspondiente con el pulmón – Esquema I: $o_s = 100$ .  |
| <i>Nutrientes</i>  | Para el órgano primario – $R_1 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 100) \wedge (0 \leq v_y < 50) \wedge (0 \leq v_z < 50)\}$ , $B_{01} = \{\nu_{((0,0),(0,1))}\}$ , $R_2 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 100) \wedge (50 \leq v_y < 100) \wedge (50 \leq v_z < 100)\}$ . Para el órgano secundario – $R_3 = \{v \mid v \in V(G) : (100 \leq v_x < 200) \wedge (0 \leq v_y < 100) \wedge (0 \leq v_z < 100)\}$ . |
| <i>Crecimiento</i> | Avascular – $P_0^a = 1, K_a = 2.222 \times 10^2, r_a = 1.802 \times 10^{-2}, \Delta t = 2.996 \times 10^1, n_a = 20$ , generaciones del autómata: 21 (63 días). Vascular – $P_0^v = 2.222 \times 10^2, K_v = 5.556 \times 10^4, r_v = 7.199 \times 10^{-5}, \Delta t = 7.665 \times 10^2$ , generaciones del autómata: 321 (963 días).  |
| <i>Migración</i>   | Aparición de células migratorias – $\eta_{mig} = 1, K_{mig} = 5.0 \times 10^5$ , probabilidad de aparición 0.1. Movilidad – $\mu_{mig} = 1, \eta'_{mig} = 0.1, \mu_{max} = 100$ .   |
| <i>Metástasis</i>  | Huesos – $\xi_{mic} = 0.981, \psi_{mic} = 6.0 \times 10^{-4}$ . Mama – $\xi_{mic} = 0.9571, \psi_{mic} = 1.0 \times 10^{-4}; \xi_{sc} = 5.0 \times 10^{-4}$ .   |



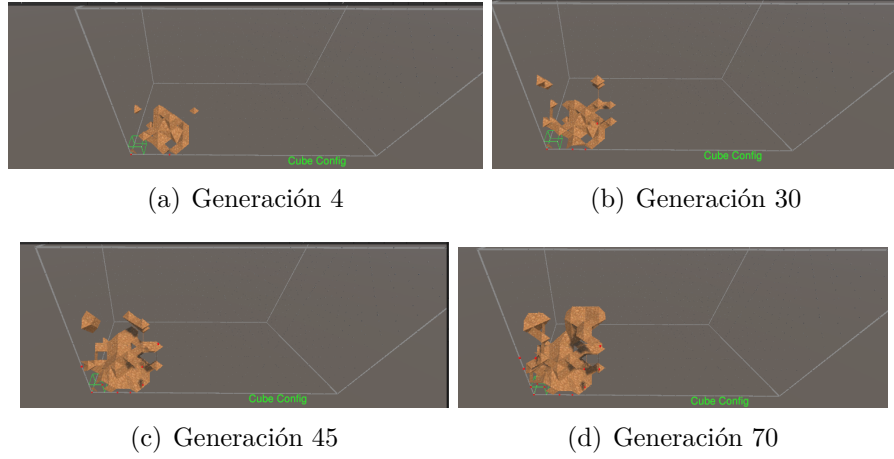


Figura 5.10: Apéndice E: visualizaciones de la simulación del autómata celular durante la etapa avascular. El área mostrada posee dimensiones  $[0, 10.5]mm \times [0, 10.5]mm \times [0, 10.5]mm$ .

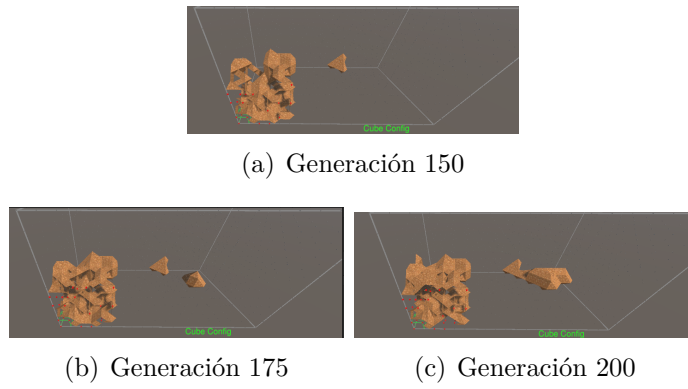


Figura 5.11: Apéndice E: visualizaciones de la simulación del autómata celular durante la etapa vascular. El tumor de mayor área es el principal y el de menor área es el secundario que está llevando a cabo la metástasis. El área mostrada para cada localización posee dimensiones  $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$ .