

Universidad de La Habana

# TÍTULO DEL TRABAJO

Autores:

**Daniela Rodríguez**

*daniela.rodriguez@estudiantes.matcom.uh.cu*

MATCOM

**Carlos Carret**

*carlos.carret@estudiantes.matcom.uh.cu*

MATCOM

**Belsai Arango**

*belsai.arango@estudiantes.matcom.uh.cu*

MATCOM

Tutor:

**Reinaldo Rodríguez Ramos**

*reinaldo@matcom.uh.cu*

MATCOM

**Resumen:** Debido a que la vida humana se encuentra en constante peligro por enfermedades como el cáncer una vez que se encuentran en etapas finales, se realiza un estudio para crear representaciones matemáticas y herramientas computacionales para el estudio de sus comportamientos en

etapa vascular y avascular y obtener un acercamiento mediante estas a la realidad. Para esto se confecciona un modelo estocástico cuya especialización va orientada hacia el cáncer en el tejido epitelial, además simula y muestra el crecimiento tumoral en 3D.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un peligro para la vida humana, más aún si se encuentra en fases avanzadas de su desarrollo, por eso esta investigación tiene como objetivo producir representaciones matemáticas y herramientas computacionales que permiten estudiar dichos comportamientos. Para obtener una simulación y un mayor acercamiento a la realidad del comportamiento de un tumor en su etapa vascular y avascular se confecciona el presente modelo estocástico. En este se analiza cada etapa, así como las variaciones de los parámetros y partes que intervienen en las mismas, basándose en el proceso de acumulación de mutaciones. La especialización del cáncer en el que se profundiza es el carcinoma, es decir el desarrollo del cáncer en el tejido epitelial, teniendo en cuenta el ciclo biológico del organismo, las interacciones y transiciones entre los diferentes tipos de células cancerígenas, normales e inmunes, también se reproduce el crecimiento tumoral hacia las distintas capas de tejidos del páncreas, la invasión del estroma del órgano y el proceso de migración de las células a través del tejido. Por último mostrar de forma gráfica el proceso de crecimiento del tumor en 3D.

## 2. Desarrollo

### 3. Definición del modelo

Para la creación del modelo del autómatas, se hacen algunas consideraciones a partir de la propia evolución del tumor segun referencias brindadas en[1].

#### 3.1. Hipótesis del modelo.

1. *Células inmunitarias*: Consideramos a diferentes células inmunitarias, como B, T, APC, PLB,<sup>1</sup> en el sistema de inmunidad tumoral como componente único celular "células de inmunidad".
2. *Entidades del modelo*: Las entidades biológicas presentes en el modelo se componen únicamente de los tipos de células definidos en el conjunto de estados del autómatas celular, el cual está compuesto por tres poblaciones celulares: células normales, células tumorales y células de inmunidad.
3. *Interacciones entre las células*: Las interacciones entre las distintas células del modelo se componen solamente por las reglas definidas en la función de transición del autómatas. Hay tipos de acciones celular 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.
4. *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.

---

<sup>1</sup> *Célula B*: se le llaman linfocitos B que se forman a partir de las células madre en la médula ósea. Estas células se activan y maduran a células plasmáticas, las cuales producen y liberan anticuerpos que con sus moléculas efectoras.

*Célula T*: es otro tipo de linfocito que se desarrolla a partir de células progenitoras de la médula ósea que viajan hasta el timo.

*Célula APC*: células presentadoras de antígenos.

*Célula LBP*: proteína de unión a lipopolisacárido. El lipopolisacárido desempeña una importante función en la activación del sistema inmune al constituir el antígeno superficial más importante de este tipo de bacterias

5. *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.
6. *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.
7. *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.
8. *Suficiencia de nutrientes:* Se asume que el suministro de nutrientes y oxígeno es constante y suficiente para que todo tumor representado en el autómatas celular se desarrolle adecuadamente.
9. *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.
10. *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.
11. *Vías de la metástasis:* Se consideran solamente la diseminación hemática y linfática como vías de la metástasis.
12. *Representación del tejido:* Se asume que un tejido puede ser representado mediante una red de mundo pequeño, generada a partir del modelo Watts-Strogatz.

**3.2. Modelo Watts-Strogatz.** Se adapta el modelo de Watts-Strogatz <sup>2</sup> implementado en [1], para utilizarlo en un plano tridimensional por lo que se realizan algunas modificaciones tales como:

1. A la distancia euclideana se le agregada una nueva componente al llevar de R2 a

$$R3 \text{ por lo que la fórmula quedaría : } d_E(v, w) = \sqrt{(v_x - w_x)^2 + (v_y - w_y)^2 + (v_z - w_z)^2}$$

2. Implementación del Modelo Watts-Strogatz en 3D.

---

**Algoritmo 1:** Implementación del Modelo Watts-Strogatz.

---

```

Data:  $s_x, s_y, s_o, p, R$ 
Result:  $G$ 
1  $V_1 = \{\}$ ;
2  $V_2 = \{\}$ ;
3  $A^n = \{\}$ ;
4  $A^d = \{\}$ ;
5 for  $i = 0, 1, \dots, s_x - 1$  do
6   for  $j = 0, 1, \dots, s_y - 1$  do
7     for  $k = 0, 1, \dots, s_z - 1$  do
8        $v = (i, j, k)$ ;
9       if  $i < s_o$  then
10         $V_1 = V_1 \cup v$ ;
11       else
12         $V_2 = V_2 \cup v$ ;
13  $V = V_1 \cup V_2$ ;
14 for  $v \in V$  do
15   for  $w \in N_I(v, R)$  do
16      $a = \{v, w\}$ ;
17      $A^n = A^n \cup \{a\}$ ;
18 for  $\{v, w\} \in A^n$  do
19   if  $\text{Random}(0, 1) < p$  then
20      $A^n = A^n \setminus \{v, w\}$ ;
21     repeat
22        $w' = \text{Select-Random-Vertex}(V)$ ;
23     until  $\{v, w'\} \notin A^n \wedge \{v, w'\} \notin A^d \wedge v \neq w'$ ;
24      $A^d = A^d \cup \{v, w'\}$ ;
25  $A = A^n \cup A^d$ ;
26  $G = (V, A)$ ;
27 return  $G$ ;

```

---

<sup>2</sup>*Watts-Strogatz*: es un algoritmo para redes de mundo pequeño que establece una red inicial unidimensional con N nodos, estos nodos se pueden disponer en forma de anillo de tal forma que cada uno de los vértices (o nodos) se una con 2k vecinos. La probabilidad de conectar un nodo con otro cualquiera es de p. Para un grafo con p=0 se puede ver que la conectividad es la misma y de valor 2k. por otro lado un valor no nulo de p introduce desorden en la red de tal forma que la conectividad no es uniforme, manteniendo todavía de media un valor de 2k.

*Red de Mundo Pequeño*: es un tipo de grafo para el que la mayoría de los nodos no son vecinos entre sí, y sin embargo la mayoría de los nodos pueden ser alcanzados desde cualquier nodo origen a través de un número relativamente corto de saltos entre ellos.

**3.3. Conjunto de estados.** El tejido epitelial recubre toda superficie del cuerpo humano que tiene contacto con el exterior, e.g. órganos huecos, como el estómago y pulmones, o estructuras tubulares, como los bronquios y arterias. En los carcinomas es común que la masa tumoral brote fuera del epitelio, evadiendo los controles de homeostasis del tejido y volviéndose una lesión. La manifestación fuera del epitelio constituye un marcador visible del desarrollo neoplásico, por lo que la luz de un órgano o lumen debe ser representada.

Se definen los siguientes estados:

*Células normales en el autómatas:*

- $s(v, n) = 0$ : 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.

*Células inmunes:*

- $s(v, n) = 3$ : 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.
- $s(v, n) = 4$ : El vértice  $v$  representa una célula del epitelio en el instante de tiempo  $n$ , y corresponde con el tejido donde se origina el carcinoma.
- $s(v, n) = 5$ : 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.
- $s(v, n) = 6$ : El vértice  $v$  representa una célula inmune en el sistema circulatorio en el instante de tiempo  $n$ .
- $s(v, n) = 7$ : El vértice  $v$  representa una célula inmune en el órgano secundario, es decir donde se hizo metástasis.

*Células cancerígenas:*

- $s(v, n) = 8$ : El vértice  $v$  representa una célula tumoral en el instante de tiempo  $n$ , y constituyen la masa neoplásica.
- $s(v, n) = 9$ : El vértice  $v$  representa una célula migratoria en el instante de tiempo  $n$ , es decir, poseen las mutaciones necesarias para efectuar la cascada metastásica.
- $s(v, n) = 10$ : 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.

**3.4. Función de transición.** La función de transición general utilizada en el autómata estocástico está definida localmente. Las reglas aplicadas a las células están condicionadas por una variable aleatoria que determina la probabilidad del próximo estado de una célula a partir de su estado actual y de los estados que posean las células vecinas a ella.

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

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.

Las células de inmunidad solo cambian a una posición específica cuando existe la presencia de células cancerígenas en su vecindad.

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:

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

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  $w$ .



**3.4.2. Regla de Inmunoreacción.** 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 inmunoreacción. 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.

**3.4.3. 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 mas 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 pasaría se convertiría en una célula tumoral.

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

#### 4. Simulación del modelo en 3D

**4.1. Parámetros utilizados en la simulación.** A continuación se muestra una serie de tablas que contienen los parámetros que fueron insertados al modelo

| 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 1. Parámetros utilizados en la inmunoreacción. 3.4

| Parámetro | Descripción   | Escala             |
|-----------|---|--------------------|
| $s_x$     | Dimensión del espacio con respecto a las $x$            | $0 \leq x < s_x$   |
| $s_y$     | Dimensión del espacio con respecto a las $y$            | $0 \leq y < s_y$   |
| $s_z$     | Dimensión del espacio con respecto a las $z$            | $0 \leq z < s_z$   |
| $s_o$     | Valor que marca la división de la red entre los órganos | $0 \leq s_o < s_x$ |

FIGURA 2. Parámetros de la construcción de la red utilizados por el modelo Watts-Strogatz.

| 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 la coordenada $v_y^t$ pertenece a los siguientes rangos de valores: $v_y^t \in [o_d + R^d, o_d + (R^d + o_e)]$ y $v_y^t \in [o_d - (R^d + o_e), o_d - R^d]$ , y generalmente $v_x^t = s_x/4$ . |

FIGURA 3. Parámetros utilizados en el procedimiento de actualización y en el ajuste de las reglas del autómata celular.

Los parámetros  $s_z$  y  $v_z^t$  fueron agregados como consecuencia de la conversión del modelo del plano 2D a 3D. Los parámetros de la tabla 2 fueron utilizados para la representación del grafo a un plano en 3D a partir de una matriz, estos delimitan los valores máximos que pueden tomar las coordenadas de las  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . El intervalo  $[s_x - s_o, s_x]$  representa los valores que las  $x$  pueden tomar en los vértices o células que pertenecen al órgano secundario y  $[0, s_o]$  los del tumor primario. Estos parámetros al igual que los de la figura 3 son asignados en dependencia de cuán grande se desee obtener la matriz o el espacio de las células y están relacionados entre sí puesto  $v_x^t$ ,  $v_y^t$  y  $v_z^t$  solo pueden tomar valores que estén dentro de  $[0, s_o]$  para las  $x$ ,  $s_y$  para las  $y$  y  $s_z$  para las  $z$ .

## 5. RESULTADOS

Luego de llevar a cabo la ejecución de varias simulaciones. Se pudo observar un comportamiento acorde a los resultados obtenidos en la literatura, sobre el crecimiento de un carcinoma ductal, tanto para el caso en el que se tuvo en cuenta la presencia e intervención del sistema inmunitario en su crecimiento, como para el caso en que este se asumió que intervenía con cierta probabilidad de ser eficaz.

En las imágenes que se observan a continuación se muestran cortes en cuanto al tiempo en la simulación con respecto a diferentes generaciones, en donde se compara el crecimiento del tumor en un ambiente donde no se considera el sistema inmune como un factor a valorar y en el que si se considera con respecto al radio que tiene en el instante  $t$ , y la cantidad de células migratorias.

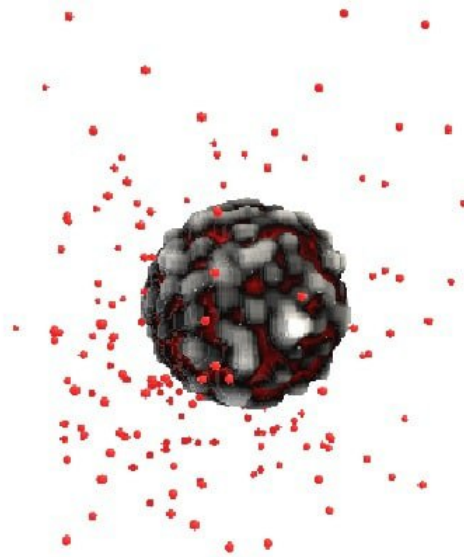


FIGURA 4. Imagen tomada de simulación de tumor sin tener en cuenta la intervención de células inmunológicas. Los puntos rojos son las células migratorias que salen desde el tumor principal. Generación número 46, radio del tumor 22.81.

Se obtuvo una representación del proceso de aparición, evolución y desaparición de las micrometástasis. Se puede apreciar como a partir de generaciones avanzadas, estos pequeños tumores van apareciendo.

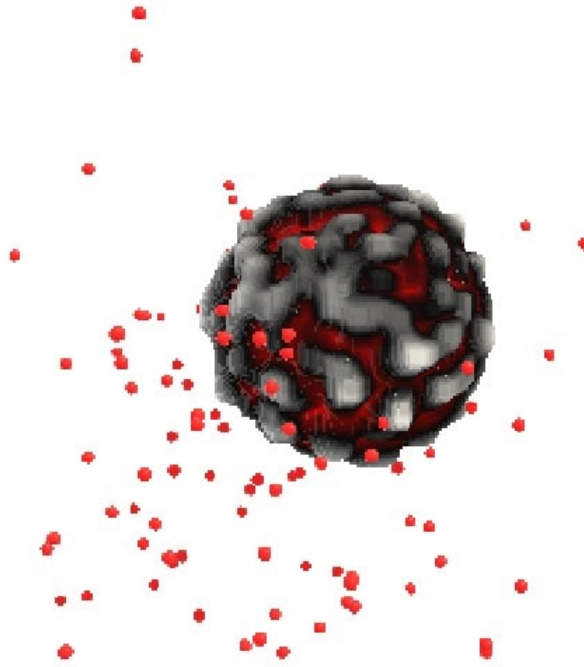


FIGURA 5. Imagen tomada de simulación de tumor teniendo en cuenta la intervención de células inmunológicas. Los puntos rojos son las células migratorias que salen desde el tumor principal. Generación número 46, radio del tumor 20.67.

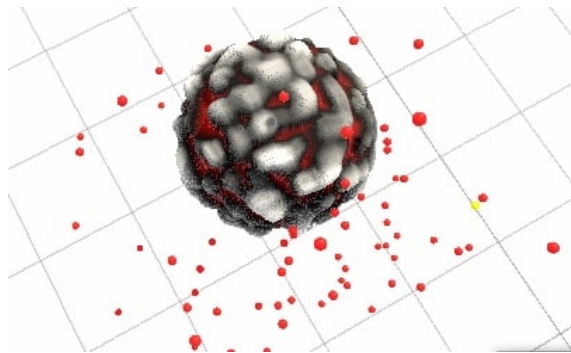


FIGURA 6. Puntos amarillos, células de micrometástasis. Esta imagen representa las células migratorias que lograron hacer micrometástasis en un tumor secundario, donde muchas de ellas son eliminadas debido al sistema inmune o que no se logran adaptar al nuevo ambiente del órgano secundario que es diferente a las condiciones que existían en el órgano origen donde surgieron.

## 6. Conclusiones

En el presente trabajo se desarrolló un autómata que modela el ciclo de vida del cáncer en el tejido epitelial, específicamente para el cáncer de mama. Para el desarrollo de este se definió un conjunto de células y la función de vecindad del autómata mediante una

red de mundo pequeño utilizando el modelo de Watts-Strogatz. Se creó un conjunto de estados para las células del autómata que representa diversas poblaciones celulares entre estas que se encuentran las células normales , cancerígenas e inmunes. Se definió una función de transición y su actualización , que describen satisfactoriamente el desarrollo tumoral avascular y vascular. Se obtuvieron resultados visuales en 3D de todos los procesos representados por el autómata celular evidenciando el comportamiento realista del mismo mediante la comparación con los resultados experimentales existentes en la literatura.

A modo de conclusión se puede decir que este trabajo alcanzó su objetivo puesto que se logró llevar el trabajo realizado por Darien [1] a un plano 3d y se incluyen las células inmunes que no eran tenidas en cuenta en el órgano principal.

## 7. Recomendaciones

Para la ampliación y perfeccionamiento de este trabajo se mencionan una serie de recomendaciones a continuación:

- Ampliar el modelo para que incorpore mecanismos que permitan reproducir el crecimiento tumoral cuando se lleva a cabo tratamientos quirúrgicos o terapias dirigidas a disminuir el tamaño del tumor para su estudio.
- Se propone desarrollar un modelo que permita obtener crecimientos, migraciones y capacidades metastásicas variables para cada neoplasia, puesto que en el presente las neoplasias de una misma simulación poseen los mismos parámetros por lo que el comportamiento es similar.

## REFERENCIAS

- [1] Darien Viera Barredo. Tesis de diploma defendida en Departamento de Matemática, Facultad de Matemática y Computación. Universidad de La Habana, June, 2019.
- [2] Huricha Ruanxiaogang. A Simple Cellular Automaton Model for Tumor-immunity System. Beijing Polytechnic University School of Electronic Information and Control Engineering Beijing.
- [3] R. Albert and A. László Barabási. Statistical mechanics of complex networks. Reviews of modern physics, 74, 2002.
- [4] Duncan J. Watts and Steven H. Strogatz. Collective dynamics of small-world networks. Nature, 393:440–442, 1998.
- [5] Wikipedia. URL: <http://en.wikipedia.org>. Consultado en 23 de diciembre de 2022.