



ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN COMPUTACIÓN LÓGICA E
INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

**ANÁLISIS DE LAS TRANSICIONES DE
COMPORTAMIENTO EN CRECIMIENTO DE TUMORES
USANDO UNA SIMULACIÓN CON AUTÓMATA
CELULAR**

**Realizado por
Sergio Rodríguez Calvo
XXXXXXXXL**

**Supervisado por
Dr. Miguel Ángel Gutiérrez Naranjo**

**Departamento
Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial**

Sevilla, noviembre 2017

Realizado por

Sergio Rodríguez Calvo

sergiorodriguezcalvo@gmail.com

ÍNDICE GENERAL

1. Resumen	7
2. Introducción	9
2.1. Objetivos	10
2.2. Alcance	10
2.3. El cáncer	10
2.4. Los autómatas celulares	12
3. Estado del arte	15
3.1. <i>Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics</i>	15
3.2. <i>Analysis of behaviour transitions in tumour growth using a cellular automaton simulation</i>	16
4. Modelo de eventos	17
4.1. Objetivos del artículo	17
4.2. Las células, genoma y propiedades	18
4.3. Parámetros globales	19
4.4. Pruebas previas a la mitosis	19
4.5. Mitosis	20
4.6. Eventos mitóticos	21
4.7. Equivalencia temporal	21
4.8. Bucle principal del modelo de eventos	22

5. Implementación del sistema	23
5.1. Tecnologías	23
5.2. Arquitectura y diseño	24
5.3. Módulos del sistema	24
5.3.1. Módulo <i>genome.py</i>	24
5.3.2. Módulo <i>cell.py</i>	25
5.3.3. Módulo <i>simulation_globals.py</i>	26
5.3.4. Módulo <i>experiments.py</i>	27
5.3.5. Módulo <i>grid.py</i>	28
5.3.6. Módulo <i>automata.py</i>	28
5.3.7. Módulo <i>analytics.py</i>	29
5.4. Instalación y ejecución	29
5.4.1. Prerrequisitos	29
5.4.2. Ejecución	30
5.4.3. Parámetros de la simulación	31
6. Experimentos de los autores	33
6.1. Influencia del parámetro <i>Tasa de mutación base (m)</i>	33
6.1.1. Experimento 1: Tasa de mutación base igual a 10.000	34
6.1.2. Experimento 2: Tasa de mutación base igual a 1.000	34
6.1.3. Experimento 3: Tasa de mutación base igual a 100	34
6.2. Influencia del resto de parámetros	35
6.3. Influencia de parámetros con rejilla completa de células sanas	37
6.4. Relevancia de los marcadores	37
6.5. Comportamiento de las transiciones	38

7. Resultados propios	41
8. Conclusión	43

ÍNDICE DE FIGURAS

4.1. Modelo de eventos para simulación del cáncer.	22
6.1. Completar.	34
6.2. Completar.	35
6.3. Completar.	35
6.4. Completar.	36
6.5. Completar.	37
6.6. Completar.	38
6.7. Completar.	39
6.8. Completar.	40

RESUMEN

El cáncer es un nombre genérico que agrupa más de 200 enfermedades¹ que causan proliferación descontrolada de células provocando la aparición de masas anormales. A toda masa anormal se le conoce como neoplasia y, según su invasividad y factor de crecimiento, puede ser maligna (carcinoma) o benigna (adenoma).

Esta enfermedad puede ser vista como un comportamiendo emergente, que puede ser explicado a partir de la presencia de ciertos marcadores cancerosos a nivel local.

José Santos y Ángel Monteagudo, autores de una serie de artículos [7] [8] [9] y, entre ellos, el artículo en el que se centra este trabajo [6], proponen el uso de autómatas celulares como técnica para simular dicho comportamiendo dada su idoneidad.

Se propone una modelización en la cual se utiliza una rejilla en tres dimensiones donde, sin tener en cuenta el tamaño de la célula, se presenta al comienzo una única célula en el centro de dicha rejilla. Cada célula, cuenta con un genoma asociado que representa la aparición de mutaciones, así como, dos propiedades: tamaño del telómero, y tasa de mutación base.

Todo ello, es utilizado dentro de un modelo de eventos, en el cual, se programan eventos mitóticos en el futuro y en el que se consideran una serie de pruebas previas a la mitosis. Dichas pruebas, modelizan el comportamiendo individual de cada célula a la hora de ejecutar la división, así como, todos aquellos factores que pueden derivar en la muerte de la célula y factores provocados por las mutaciones adquiridas.

Finalmente, se realizan una serie de simulaciones, alterando los parámetros de configuración del autómata, con el objetivo de estudiar el nuevo comportamiendo, así como, la incidencia de determinadas terapias en el comportamiendo global del sistema.

¹<https://www.aacrfoundation.org/Pages/what-is-cancer.aspx>

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la biología computacional el cáncer puede ser visto como un sistema ecológico y de comportamiento emergente. Lo cual, hace apropiado el uso de autómatas celulares para simular su comportamiento. Es por ello que, cada vez más se opta por el uso de simulaciones por ordenador como la que se presenta en este trabajo ayudando, desde el estudio y comprensión del cáncer, hasta el estudio y desarrollo de nuevas terapias contra él.

El cáncer es una enfermedad cada vez más común debido a sus muy diversos factores que propician su aparición, esto es, mayor esperanza de vida de la población y, por tanto, individuos cuyas células han sufrido más mutaciones, factores ambientales y/o formas de vida poco saludables, mayor estrés de la población, y hasta exposición a fuentes de radiación artificiales.

A pesar de todo, el cuerpo tiene una serie de mecanismos para prevenir la aparición y la proliferación de esta enfermedad. Estos, son muchos y muy diversos, así como, los mecanismos propios de las células que intervienen en este proceso. En esta simulación, por tanto, se pretenden tener en cuenta el enfoque de los autores del trabajo original, eligiendo sólo un subconjunto de todas estas características y comportamientos.

La elección de un autómata celular como enfoque para modelizar el comportamiento de esta enfermedad proviene por la relativa facilidad de obtener comportamientos complejos a partir de una reglas relativamente sencillas a nivel local en cada célula.

Este trabajo, como se ha comentado previamente, pretende reproducir el trabajo de José Santos y Ángel Monteagudo [6], uno de los trabajos [7] [8] [9] que dichos autores han realizado siguiendo la idea de realizar simulaciones sobre esta enfermedad y, por ello, aquí se realiza una nueva implementación con el fin de reproducir los resultados obtenidos en el citado artículo.

La implementación consiste en seguir un modelo de eventos, es decir, se pretende simular el proceso que siguen las células para su división, que consiste en, la realización de una serie de pruebas para comprobar si la célula debe reproducirse, la reali-

zación de la propia división, y la programación de un nuevo evento de división en el futuro. A lo largo de la ejecución del programa en cada iteración puede haber ninguna, una o varias células que deben seguir el proceso que se acaba de describir brevemente.

Finalmente, para estudiar el comportamiento del cáncer se realizan diversas ejecuciones utilizando diferentes parámetros y configuraciones, y observando en cada caso qué factor es el que provoca el cambio en el comportamiento global.

2.1 OBJETIVOS

En este trabajo, se esperan alcanzar los siguientes objetivos:

- Encontrar artículos científicos de calidad sobre esta temática.
- Extraer información del artículo (o los artículos).
- Elegir un artículo y hacer una implementación propia.
- Reproducir los resultados del artículo.
- Comparar los resultados obtenidos con los del artículo.

2.2 ALCANCE

El presente trabajo tiene como finalidad reproducir el trabajo de José Santos y Ángel Monteagudo [6], realizando una implementación propia del sistema que se describe en su artículo.

No obstante, el comportamiento que se pretende simular cuenta con una serie de pasos en los cuales el comportamiendo dependerá de ciertos sorteos con una probabilidad dada. Esta es una limitación a tener en cuenta a la hora de obtener los mismos resultados que los autores de dicho trabajo.

2.3 EL CÁNCER

El cáncer es el nombre genérico usado para referirse a más de 200 enfermedades cuyo resultado es la proliferación descontrolada de las células que se ven afectadas.

Aunque no era común encontrar signos de cáncer en los seres vivos en la antigüedad debido a una menor esperanza media de vida, lo cierto es que es inherente al reino animal.

El origen etimológico del nombre proviene de la antigua Grecia, donde un médico llamado Hipócrates utilizaba los términos *carcino* y *carcinoma* para referirse a dicha enfermedad, y las cuales hacían referencia al cangrejo debido a la forma en la que se proyectaban los cánceres.

El cáncer se clasifica como:

- Una **enfermedad genética**, debido a, que es causada por un cambio en el material genético (ADN) de las células.
- Una **enfermedad multigénica**, ya que, afecta a diferentes genes.
- Una **enfermedad multifactorial**, es decir, tiene causas muy diversas.
- Una **enfermedad multiorgánica**, por tanto, afecta a diferentes tejidos y órganos.

Se conoce como neoplasia a toda masa anormal que tenga lugar en el cuerpo. Esto es, la división descontrolada de la célula y el aumento de tamaño de cada una de ellas, y ocurre por un problema en el ADN de la célula, la cual, contiene la información acerca de cuáles son las funciones de la misma.

Al producirse en todo tipo de tejidos la evolución y el tratamiento de esta enfermedad varía. El factor determinante entre que este tipo de masas anormales sea benigna (adenoma) o maligna (carcinoma) es el factor de crecimiento y la invasividad de tejido adyacente.

Presenta diferentes fases, partiendo de un crecimiento anormal en tamaño, en la cual, cada vez necesitará más nutrientes. Esa necesidad de nutrientes hace que la célula entre en una segunda fase conocida como *angiogénesis*, en la cual, crea nuevos vasos sanguíneos para lograr su objetivo. Finalmente, la célula se vasculariza, es decir, partes de ella pasan a la sangre, continuando con este comportamiento allí donde se depositen y, además, en muchas ocasiones se observa metástasis.

Es obvio, que la célula para llegar a la última fase va a necesitar cierto grado de daño genético, así como, superar determinadas barreras. Por un lado, obtener todas las capacidades necesarias para poder dividirse sin control, crear sus propios vasos sanguíneos, etc. dependerá de la obtención de mutaciones en su ADN que permitan

todo esto. Por otro lado, el cuerpo tiene mecanismos para evitar que esto ocurra, como por ejemplo, muerte por daño genético, evitar enviar orden de división e, incluso, el propio sistema inmune interviene para intentar evitar su crecimiento, además de otros muchos mecanismos.

Por tanto, esta es una enfermedad compleja de tipo ecológico y emergente, lo cual, dificulta su estudio, así como, su tratamiento.

2.4 LOS AUTÓMATAS CELULARES

El patrón mostrado en ciertas conchas marinas es generado mediante autómatas celulares naturales. Estas conchas muestran un aspecto exterior en el cual se observan patrones, los cuales les han permitido en muchas ocasiones ocultarse mejor en su entorno y, por ello, aumentar su supervivencia. Dichos patrones son de muy diversos tipos, por ejemplo, forman formas reconocibles, o formas fractales, entre otras.

En ellos, cada célula toma un color o forma diferente según sus células vecinas, obedeciendo a una versión natural de unas reglas matemáticas. Basándose en esto, se conoce como autómata celular al modelo matemático abstracto que modela sistemas dinámicos que evolucionan en pasos discretos.

Son muy adecuados para ser implementados por ordenadores, útiles para simular comportamientos de sistemas complejos, como por ejemplo: colonias, epidemias, dinámica de fluidos, etc., y en muy diversas áreas, como por ejemplo, en física, biología, química, socioeconomía, etc.

En el libro *Simulating Complex Systems by Cellular Automata* de Jiri Kroc, Peter M.A. Slood y Alfons G. Hoekstra [5] se presentan los fundamentos matemáticos que presentan los autómatas celulares.

Fueron descubiertos por John von Neumann en la década de 1950, aunque basado en trabajos teóricos previos de la década de 1940. A modo de resumen, los autómatas celulares cuentan con los siguientes componentes:

- Red regular de nodos, de cantidad finita o infinita, que representa la estructura espacial.
- En cada nodo, se coloca un autómata finito, es decir, representa un número finito de estados posibles. Aquellos que se encuentran ocupados, reciben el nombre de

células o celdas.

- Cada célula se comunica con su entorno, pero sólo con una parte de él. Esto se conoce como vecindario, y existen varios tipos, por ejemplo, el vecindario de Moore, o el vecindario de vonNeumann, entre otros.
- Función que determina la evolución de los estados de las distintas células.

Dada una configuración se puede estudiar las transformaciones aplicando las reglas, y a su iteración se le conoce como órbita. Dichas órbitas pueden ser muy complicadas, a pesar de la sencillez del autómata celular.

Por tanto, estamos ante un modelo de computación universal. Uno de los autómatas celulares más famosos es el *Juego de la vida de Conway*. Diseñado por el matemático John Horton Conway en la década de 1970. Es tan famoso debido a que es equivalente a una máquina universal de Turing. Esto es, todo lo que se puede computar algorítmicamente se puede computar en el juego de la vida.

Existen, además, muy diversas implementaciones y aplicaciones, como por ejemplo, para hacer música. En el libro *Game of Life Cellular Automata* de Andrew Adamatzky [1] se presenta el juego de la vida, y en el último capítulo se expone una forma de hacer música con él.

Se puede concluir, por tanto, que un autómata celular es una de las formas más adecuadas de simular comportamientos emergentes, al igual que los sistemas de Lindenmayer y, por tanto, adecuado para este tipo de problemas. José Santos y Ángel Monteagudo [6] optaron por utilizar autómatas celulares para sus trabajos.

En este caso, los autores pretenden simular el comportamiento emergente que presentan los tumores mediante un autómata celular. Ellos parten de los trabajos previos de Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg llamados *The hallmarks of cancer* [3] y *The hallmarks of cancer: The next generation* [4] respectivamente. En ellos, se identifican una serie de marcadores asociados a ciertas mutaciones presentes en el genoma de las células que permiten la aparición y evolución de tumores.

ESTADO DEL ARTE

Para cumplir con uno de los primeros objetivos de este trabajo, se necesitaba realizar una búsqueda de artículos científicos sobre esta temática: *Simulación de crecimiento de tumores con autómatas celulares*.

Tras una primera selección, donde se descartaron los artículos de *arXiv*¹, ya que, podrían estar aún en fase de revisión, así como, artículos demasiado antiguos o artículos cuyo enfoque quedaran fuera del ámbito de la inteligencia artificial, se obtuvo una lista con dos candidatos.

De los artículos seleccionados, se procedió a su estudio y extracción de información. A continuación, se presentan y describen los trabajos candidatos.

3.1 *Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics*

Este artículo [2] es uno de los dos candidatos estudiados con el objetivo de desarrollar este proyecto.

En él, se presenta un nuevo modelo de autómatas celulares para simular crecimientos emergente de tumores cerebrales. En concreto, se enfoca a un tipo de tumor, el tumor de Gompertzian. Los autores presentan la consecución de simular el crecimiento de dicho tumor en casi tres órdenes de magnitud en radio utilizando sólo cuatro parámetros microscópicos.

Su estudio tiene un elevado enfoque clínico y, en consecuencia, sí que modelizan la densidad de células, así como, el tamaño de cada célula. Para esto último, emplean el algoritmo de triangulación *Delaunay*² junto a Polígonos de *Thiessen* o diagramas de

¹<https://arxiv.org/>

²https://es.wikipedia.org/wiki/Triangulacion_de_Delaunay

Voronoi³ para su representación.

Realizan también un modelado temporal, para así estudiar la velocidad de crecimiento de los tumores. En cuanto a sus resultados son muy concisos, ya que, la simulación está muy especializada y no hacen un estudio de diversos parámetros como en el otro artículo candidato.

3.2 *Analysis of behaviour transitions in tumour growth using a cellular automaton simulation*

Este artículo [6] forma parte de una serie de artículos [7] [8] [9] en el cual los autores, con un enfoque genérico, pretenden simular el crecimiento de tumores.

Para ello, se basan en varios trabajos, pero principalmente en los trabajos de Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg [3] [4], donde se presentan varios marcadores presentes en las células, los cuales consisten en una serie de mutaciones que permiten a las células presentar un comportamiento canceroso.

En su enfoque, utilizan un autómeta celular que sigue un modelo de eventos, esto es, porque los autores necesitan, por un lado, simular las escalas de tiempo, y por otro, modelizar cuándo las células necesitan realizar la mitosis.

En cada uno de sus trabajos, presentan diferentes enfoques. Esto es, se centran, o descartan, varios marcadores y comportamientos. Por ejemplo, en el trabajo en el que se centra este proyecto [6] los autores deciden ignorar dos marcadores, AG o angiogénesis, y MT o metástasis.

Además, deciden no modelizar el crecimiento celular, es decir, todas las células en la rejilla ocupan el mismo espacio.

Es un enfoque genérico, que permite simular cualquier tipo de tumor modificando los parámetros de la simulación, y permite también estudiar los distintos comportamientos emergentes según qué marcador toma o no relevancia frente al resto.

³https://es.wikipedia.org/wiki/Poligonos_de_Thiessen

MODELO DE EVENTOS

Los autores, José Santos y Ángel Monteagudo, decidieron utilizar un autómatas celular siguiendo un modelo de eventos. Es decir, por un lado, la simulación se realiza sobre una rejilla en tres dimensiones, comenzando con una única célula en el centro de la misma. Por otro lado, se programan una serie de eventos para cada una de las células de la rejilla, aleatoriamente entre 5 y 10 (ambos inclusive) iteraciones en el futuro.

Las características y propiedades del sistema se describen en las secciones de este capítulo que se muestran a continuación.

4.1 OBJETIVOS DEL ARTÍCULO

En este trabajo, los autores tiene como objetivo estudiar las fases iniciales del crecimiento tumoral a nivel celular, estudiando diferentes configuraciones iniciales y observando las diferentes dinámicas y comportamientos. Así como, estudiar, también, la relevancia en la progresión del cancer de cada uno de los marcadores, y qué dinámicas presenta cada uno de ellos.

Además, centran el foco de su trabajo en las transiciones cuando las células cancerosas mueren con una probabilidad dada durante la progresión del sistema celular.

No son objetivos de este trabajo simular las fases posteriores al crecimiento inicial de tumores, ni el aumento de tamaño de las células. Tampoco es objetivo modelar los diferentes factores que pueden provocar mutaciones y/o muerte celular.

Por último, en este artículo no se presta atención a las células madre del cáncer. Los autores en otros trabajos [9] sí modelizan la presencia de dichas células.

4.2 LAS CÉLULAS, GENOMA Y PROPIEDADES

Cada célula estará alojada en una única posición del autómata. En esta simulación, no se modeliza el tamaño de las células, es decir, aunque en las células cancerosas se observa, además de un comportamiento replicativo sin control, un crecimiento en su tamaño sin control, los autores no han tenido en cuenta esto.

Cada célula presente en la rejilla cuenta con un genoma y unas propiedades únicas para cada una de ellas. En cuanto a su genoma, cuenta con 5 variables binarias que representan la presencia o no de hasta cinco mutaciones, las cuales, definen un determinado comportamiento canceroso en cada caso. Estas mutaciones son las siguientes:

- **SG:** Autogeneración de los mensajes de crecimiento. Esto es, la mutación que permite que la célula genere sus propios mensajes para ejecutar la división con independencia externa.
- **IGI:** Inhibición de las señales de anticrecimiento. Esto es, ante la recepción de una orden de detener su crecimiento, la célula tiene una mutación que le permite un mecanismo de ignorancia de los mismos.
- **EA:** Evasión de apoptosis. Esto es, la célula puede, mediante mutación, no hacer caso ante una orden de apoptosis, o muerte celular controlada.
- **EI:** Inmortalidad efectiva. Esto es, la célula adquiere una mutación que permite evitar un límite replicativo existente, entre otros factores, por el tamaño del telómero.
- **GI:** Inestabilidad genética. Esto es, una mutación que permite a la célula acumular más daño genético, es decir, la tasa de mutación base se va incrementando con el paso del tiempo.

Además, cada célula tiene una tasa de mutación base y un tamaño de telómero. El primero, es utilizado a la hora de añadir nuevas mutaciones a la célula. Y la segunda, es un límite replicativo debido a que el ADN queda desprotegido para futuras mutaciones y podrían ocurrir errores.

4.3 PARÁMETROS GLOBALES

De cara a la simulación, existen una serie de parámetros globales que inciden en determinados mecanismos y, por tanto, afectan en su evolución. Esto son:

- **t:** Tamaño de la rejilla.
- **m:** Valor por defecto que indica la tasa de mutación base de cada célula al inicio.
- **tl:** Valor por defecto que indica el tamaño del telómero de cada célula al inicio.
- **e:** Valor por defecto utilizado para definir la probabilidad de una célula de morir por daño genético.
- **i:** Valor por defecto utilizado como factor de aumento de la tasa de mutación base de las células.
- **g:** Valor por defecto para ver qué probabilidad hay de que una célula cancerosa mate a un vecino para poder reproducirse.
- **a:** Valor por defecto para ver con qué probabilidad una célula muere de forma aleatoria. Este parámetro se introduce como forma de simular las muy diversas causas que pueden originar en la muerte de la célula, por ejemplo, recibir una alta dosis de radiación entre otras.

4.4 PRUEBAS PREVIAS A LA MITOSIS

El modelo de eventos, a la hora de realizar la mitosis (división celular), realiza tres pruebas:

- **Prueba de muerte aleatoria:** La célula muere con una probabilidad dada ($1/a$).
- **Prueba de daño genético:** A mayor cantidad de mutaciones, mayor probabilidad de que la célula muera (n/e , donde n es el número de mutaciones de la célula). Excepto, que la célula tenga la mutación *EA* presente en su genoma.
- **Prueba de mitosis:** En realidad, se trata de tres pruebas cuyo resultado debe ser positivo para que la célula pueda ejecutar la mitosis:

- **Comprobación del factor de crecimiento:** La célula sólo puede realizar la mitosis si se encuentra dentro de un límite espacial predefinido. Es decir, hay suficiente factor de crecimiento. Fuera de este área no podrá realizar la mitosis, excepto si el marcador *SG* está activo.
- **Comprobación de ignorancia de inhibición de crecimiento:** Si no hay espacio en el vecindario, la célula no podrá realizar la división. Excepto, que la mutación *IGI* esté presente, en cuyo caso, reemplazará a un vecino con una probabilidad dada ($1/g$).
- **Comprobación de potencial replicativo sin límites:** Si el tamaño del telómero es 0, la célula muere. Excepto si el marcador *EI* está presente.

En estas pruebas, se utilizan los parámetros globales, además, de las propiedades y el genóma de la célula.

Por tanto, si una célula pasa todas las pruebas podrá entrar en fase de mitosis.

4.5 MITOSIS

La mitosis es la fase donde se realiza la división celular, lo cual origina una nueva célula, llamada célula hija, que es una copia exacta de la célula original.

Durante este proceso, se pueden producir una serie de errores, bien de forma natural, o bien, debido mutaciones presentes en la célula original que hacen más probable un error.

En este trabajo, el proceso de mitosis cuenta con los siguientes pasos:

- Incremento de la tasa de mutación base m (de acuerdo al parámetro global i) si el marcador *GI* está presente.
- Añadir nuevas mutaciones a la célula de acuerdo a la tasa base de mutación ($1/m$).
- Decrementar el telómero en ambas células en una unidad, siempre que su tamaño no sea 0.

A continuación, se programan nuevos eventos mitóticos para ambas hijas como se describe a continuación.

4.6 EVENTOS MITÓTICOS

Un evento mitotico se puede ver como la posibilidad de que una célula ejecute o no la división (o mitosis), en el futuro.

Todas las células en la rejilla contarán con un evento mitótico en el futuro. Cuando se selecciona una de las candidatas en cada iteración la célula candidata debe pasar las pruebas previas a la mitosis para ver si la misma puede o no ejecutar la mitosis. Si el resultado es positivo, se realiza la mitosis y se crean nuevos eventos mitóticos en el futuro para la célula original y, también, para la célula hija. Si el resultado es negativo, pero la célula no ha muerto, se programa un nuevo evento mitótico en el futuro.

La programación de eventos mitóticos futuros consiste en la generación, de forma aleatoria, de un valor entre 5 y 10 iteraciones (ambas inclusive) del bucle principal. Estos valores tienen que ver con el ciclo de vida temporal de las células, sobre el cual, se detalla más información en la siguiente sección.

4.7 EQUIVALENCIA TEMPORAL

El ciclo de vida de las células biológicas es de entre 15 y 24 horas. Este ciclo se divide en 5 fases, que son: fase G0, fase G1, fase S, fase G2 y fase M.

Una célula parte en fase de reposo (G0). Si hay espacio suficiente a su alrededor (vecindario) automáticamente pasa a fase G1. En la simulación, G1 se simula mediante el paso del tiempo (iteraciones) y la programación de eventos mitóticos en el futuro (entre 5 y 10 iteraciones, ambas inclusive). Además, en la simulación no se tiene en cuenta el crecimiento celular.

La fase S es cuando tiene lugar la replicación del ADN. La cual, puede introducir una mutación ocasionalmente. La célula entra en una última fase previa a la mitosis, llamada fase G2, en la cual se producen una serie de comprobaciones sobre el daño genético. Esto, puede provocar la apoptosis (muerte celular programada) en la célula.

Finalmente, la célula entra en la fase M o de mitosis. Todo este ciclo, que en la simulación toma entre 5 y 10 iteraciones (15 y 24 horas en células biológicas) da una media de 2,6 horas por iteración. Por ejemplo, para 5000 iteraciones se tienen unas 77,4 semanas aproximadamente.

4.8 BUCLE PRINCIPAL DEL MODELO DE EVENTOS

```
t ← 0
Nuevo_Evento_Mitótico(t+5,t+10)
MIENTRAS existan eventos en la cola HACER
    Obtener_Evento(t)
    PRUEBA 1: MUERTE_ALEATORIA_CELULA()
    PRUEBA 2: MUERTE_DAÑO_GENÉTICO()
    PRUEBA_MITOSIS():
        PRUEBA 3: COMPROBACIÓN_FACTOR_CRECIMIENTO()
        PRUEBA 4: COMPROBACIÓN_INHIBICIÓN_FACTOR_CRECIMIENTO()
        PRUEBA 5: COMPROBACIÓN_POTENCIAL_REPLICATIVO_SIN_LIMITES()
    SI se han pasado las tres pruebas para la mitosis ENTONCES
        HACER_MITOSIS()
        PUSH_EVENT()
    SINO
        PUSH_EVENT()
```

Figura 4.1: Modelo de eventos para simulación del cáncer.

IMPLEMENTACIÓN DEL SISTEMA

En este capítulo, se detalla el diseño e implementación del sistema. Tecnologías utilizadas, arquitectura y diseño, así como, detalles de implementación y patrones que se han seguido.

5.1 TECNOLOGÍAS

Este proyecto ha sido desarrollado empleando diversas tecnologías y soluciones de *Python*.

*Python*¹ es un lenguaje multiparadigma que es ampliamente utilizado en ámbitos científicos y de investigación. Cuenta con multitud de herramientas para la realización de *tests*, gestión de dependencias, etc., entre las que se encuentran *Unittest*² (tests unitarios) y *Pip*³ (gestor de dependencias), que han sido empleadas en este trabajo.

Se ha optado por utilizar el lenguaje de programación *Python*, en su versión 3, concretamente, en el momento de la realización de este trabajo el desarrollo se ha realizado bajo la versión 3.6.2 de dicho lenguaje.

La implementación de *Python* utilizada es *CPython*⁴.

Además, se han empleado los siguientes paquetes:

- *NumPy* como librería fundamental para computación científica del ecosistema *SciPy*.
- *Matplotlib* como librería para creación de gráficas del ecosistema *SciPy*.
- *Plotly* como librería gráfica, utilizada en este caso sólo para representar figuras en tres dimensiones.

¹<https://www.python.org/>

²<https://docs.python.org/3/library/unittest.html>

³<https://pypi.python.org/pypi/pip>

⁴<https://www.toptal.com/python/por-que-hay-tantos-pythons/es>

Por último, para su desarrollo, se han utilizado otras herramientas como: *Git* y *Git-flow*, *Github*, *Travis*, *Landscape*, *Coveralls* y *Docker*.

5.2 ARQUITECTURA Y DISEÑO

Para el desarrollo de este proyecto se ha optado por seguir dos paradigmas simultáneamente. Por un lado, se ha seguido el paradigma orientado a objeto, esto es, modelizar las partes del sistema con objetos que encapsulan las propiedades y métodos necesarios según las necesidades u objetivos de cada una de ellas y, las cuales, se describen en la siguiente sección de este capítulo. Por otro lado, se ha seguido el paradigma funcional, esto es, diseñar el sistema, o partes de él, en forma de funciones, las cuales para ejecutar su lógica utilizan únicamente los parámetros que recibe.

Ambos paradigmas, comentado brevemente en el párrafo anterior, tienen muchos más aspectos, enfoques y soluciones de las que se comentan. El programa cuenta con un único punto de entrada, en este caso, siguiendo el patrón *Singleton*. En cuanto a los patrones utilizados, se van a describir en la siguiente sección de este capítulo donde se presentan los diferentes módulos del mismo.

5.3 MÓDULOS DEL SISTEMA

En este caso, el programa cuenta con 6 módulos. El módulo principal, *automata.py*, presenta una clase que sigue el patrón *Estrategia* y, el cual, engloba la función principal de ejecución, así como, el resto de funciones necesarias para su correcta ejecución. Además, importa y utiliza el resto de módulos, los cuales, se describen a continuación.

5.3.1 Módulo *genome.py*

Este es el primero de los módulos que se ha desarrollado, y es el más simple de todos. Consta de una clase que contiene únicamente cinco variables binarias, una por cada mutación que se modeliza en este sistema.

Como se ha descrito previamente, las mutaciones que contiene esta clase son las siguientes:

- **SG**: Autogeneración de los mensajes de crecimiento. Esto es, la mutación que

permite que la célula genere sus propios mensajes para ejecutar la división con independencia externa.

- **IGI:** Inhibición de las señales de anticrecimiento. Esto es, ante la recepción de una orden de detener su crecimiento, la célula tiene una mutación que le permite un mecanismo de ignorancia de los mismos.
- **EA:** Evasión de apoptosis. Esto es, la célula puede, mediante mutación, no hacer caso ante una orden de apoptosis, o muerte celular controlada.
- **EI:** Inmortalidad efectiva. Esto es, la célula adquiere una mutación que permite evitar un límite replicativo existente, entre otros factores, por el tamaño del telómero.
- **GI:** Inestabilidad genética. Esto es, una mutación que permite a la célula acumular más daño genético, es decir, la tasa de mutación base se va incrementando con el paso del tiempo.

Además, expone un método que permite obtener el número de mutaciones que tiene cada instancia de este tipo.

En definitiva, se trata de una clase que, por composición, estará contenida dentro de otra clase que modeliza a la célula, representando su genoma, y que se explica a continuación.

5.3.2 Módulo *cell.py*

El siguiente módulo, partiendo de la clase genoma, es el que contiene la clase que modeliza a cada una de las células de la simulación.

Como se ha comentado previamente contiene, por composición, un atributo que representa al genoma de la célula y que se trata de un objeto tal y como se ha descrito en la sección anterior de este capítulo. Además, presenta algunos atributos más necesarios para la simulación, y son:

- Atributo que representa el tamaño del telómero.
- Atributo que representa la tasa de mutación de la célula.
- Atributo que representa su posición en la rejilla, es decir, un conjunto de tres elementos que representan su posición en cada una de las dimensiones $((x, y, z))$.

Por último, cuenta con varios métodos necesarios para la simulación, y son los siguientes:

- *decrease_telomer()*: Método que se encarga de cambiar el estado interno del objeto, realizando un decrecimiento en una unidad del telómero.
- *increment_base_mutation_rate(i)*: Las células ven alterada su tasa de mutación base, utilizada para originar nuevas mutaciones durante la mitosis, con la presencia de la mutación asociada a la inestabilidad genética o *GI*. Este método realiza este proceso de acuerdo a una tasa de modificación, o incremento, de esta tasa, la cual es recibida por parámetros.
- *mutations()*: Método que devuelve el número de mutaciones que tiene la célula en su genoma.
- *add_mutations()*: Método que se encarga de generar las nuevas mutaciones que pueden tener lugar durante la mitosis.
- *perform_mitosis()*: El proceso de mitosis queda modelado en este método, esto es, incrementar tasa de mutación base, añadir nuevas mutaciones y realizar una copia de sí misma.

5.3.3 Módulo *simulation_globals.py*

De cara a realizar la simulación son necesarios una serie de parámetros que se necesitarán manipular para realizar los experimentos que se describirán en capítulos posteriores. Esto lleva al siguiente módulo, en el cual se tiene una clase que contiene, solamente, atributos que almacenan todos estos parámetros.

Dichos parámetros son los siguientes:

- Tasa de mutación base o *m*.
- Tamaño del telómero o *tl*.
- Probabilidad de evasión de apoptosis o *e*.
- Factor de incremento de la tasa de mutación base o *i*.
- Probabilidad de matar a un vecino para realizar la mitosis o *g*.

- Probabilidad de muerte aleatoria de la célula o a .
- Límite espacial predefinido.
- Límite inferior para evento mitótico en el futuro.
- Límite superior para evento mitótico en el futuro.

En este fichero, además, se encuentran los valores por defecto de la simulación según los autores del artículo [6] en el que se basa este trabajo. En este caso, se declaran como constantes, ya que estos, en caso de ser utilizados en la simulación, no varían.

5.3.4 Módulo *experiments.py*

Para realizar la mitosis, se necesitan realizar varias pruebas o experimentos. Estos están contenidos dentro de una clase como métodos. Los parámetros necesarios para ejecutar dichas pruebas se reciben por parámetros. Los métodos, son los siguientes:

- *random_death_test()*: Prueba que indica si hay o no muerte aleatoria de la célula.
- *random_death_test(n, ea)*: Prueba que indica si hay muerte por daño genético según el número de mutaciones de la célula que está realizando el proceso de mitosis, excepto que esté presente el marcador con la mutación que permite evadir la apoptosis.
- *random_death_test(sg, spatial_boundary)*: Prueba que está dentro del límite espacial o, lo que es lo mismo, si existe suficiente factor de crecimiento como para ejecutar la mitosis. Excepto, si tiene presente el marcador *sg*, que permite ejecutar la mitosis si la célula se encuentra fuera de dicho espacio.
- *random_death_test(igi)*: Prueba que comprueba si existe espacio para ubicar la célula hija una vez realizada la mitosis. Si no hay espacio y la célula tiene la mutación asociada al marcador *igi*, podrá matar a un vecino para ubicar a la célula hija.
- *random_death_test(tl, ei)*: Prueba que comprueba si el telómero tiene tamaño mayor a 0 para realizar la mitosis. Si el tamaño es 0, la célula puede realizar mitosis si tiene presente la mutación asociada al marcador *ei*.

5.3.5 Módulo *grid.py*

El módulo *grid.py* almacena la información relativa a la rejilla en la que tiene lugar la simulación. Esto es, tiene como propiedad o atributos el ancho, alto y largo del mismo.

Pero, la parte útil de este módulo son los métodos que permiten a la simulación obtener el vecindario, controlando sus límites, y obtener qué celdas del vecindario están ocupadas y cuales no. Por tanto, sus métodos son los siguientes:

- *neighborhood(origin, radio)*: Método que recibe un centro de tipo (x, y, z) y un radio, para devolver una lista con las posiciones que conforman el vecindario.
- *filter(value, limit)*: Método que permite saber si un valor está dentro de un límite espacial. Es utilizada únicamente en el siguiente métodos.
- *check_limits(cube, limit)*: Método que comprueba que, de una lista de posiciones que conforman el vecindario, no existe una posición que exceda el límite de la rejilla. Devuelve, la lista sin dichas posiciones.
- *classify_neighborhood(cube, cells)*: Método que clasifica las células de un cubo que representa un vecindario en función de las posiciones ocupadas y las que están libres.

5.3.6 Módulo *automata.py*

Módulo principal del sistema que contiene la lógica de ejecución del mismo. El sistema está diseñado siguiendo el patrón *Singleton*, es decir, sólo hay un objeto autómatas que, implementando el patrón *estrategia*, tiene un, método con la lógica de ejecución.

La lógica de ejecución se encuentra descrita en la sección 4.8 de este documento.

Además, tiene como atributos la agenda de eventos mitóticos, así como, el objeto que encapsula los experimentos necesarios para saber si se aplica o no mitosis a cada célula, los parámetros de simulación, el objeto con la lógica necesaria para gestionar la rejilla y, por último, la responsabilidad de generar las medidas utilizando el módulo de analítica que se describe a continuación.

5.3.7 Módulo *analytics.py*

Este último módulo, reúne las funciones necesarias para hacer medidas sobre las células de la rejilla, como por ejemplo, células sanas o cancerígenas, cuántas células tienen un determinado marcador del cáncer activo, etc.

Además, contiene funciones para construir y mostrar gráficas con vista a presentar la evolución del sistema a lo largo de la simulación.

5.4 INSTALACIÓN Y EJECUCIÓN

En esta última sección del capítulo dedicado a la implementación, se expone la información necesaria para su instalación y uso. Existen dos formas de conseguirlo, la primera, a través de una ejecución nativa, es decir, sobre la propia máquina local. En segundo lugar, sobre *Docker*, lo cual permite no realizar ninguna instalación sobre la máquina local.

5.4.1 Prerrequisitos

Dependiendo del tipo de instalación, se dan los siguientes prerrequisitos:

- Para una ejecución sobre la máquina local, se necesita:
- Instalar la versión 3.6+ de *Python*⁵.
- Instalar el gestor de paquetes de *Python*, *pip*⁶.
- Instalar el control de versiones *Git*⁷.
- Clonar el repositorio ejecutando en consola `git clone https://github.com/MULCIA/TFMSTGCA.git`.
- Instalar dependencias con *pip*, para ello, ejecutar en consola `pip install -r requirements.txt`.
- Para una ejecución con *Docker* se necesita:

⁵<https://www.python.org/downloads/>

⁶<https://pip.pypa.io/en/stable/installing/>

⁷<https://git-scm.com/book/en/v2/Getting-Started-Installing-Git>

- Instalar la última versión de *Docker*⁸.
- Instalar el control de versiones *Git*⁹.
- Clonar el repositorio ejecutando en consola `git clone https://github.com/MULCIA/TFMSTGCA.git`.

5.4.2 Ejecución

Dependiendo del modo elegido, es decir, ejecución en máquina local o ejecución en *Docker*, su ejecución es diferente.

En primer lugar, se describe como hacer una ejecución en máquina local. Una vez cumplidos los requisitos descritos anteriormente, para ejecutar el proyecto sólo hay que ejecutar, dentro del directorio que contiene el proyecto, el siguiente comando: `python main.py`.

Su ejecución se realiza automáticamente y al finalizar mostrará una serie de gráficas:

- Completar.

En segundo lugar, se describe como hacer la ejecución en *Docker*. Una vez cumplido los requisitos anteriores, existen dos formas de ejecutar la simulación: ejecutar los comandos de *docker*, o emplear unos scripts que se encuentran embebidos en el proyecto. Dichos scripts sólo se pueden emplear de tratarse de una máquina *Linux*.

Los comandos de consola de *Docker* son los siguientes:

- Para construir la imagen: `docker build -t TFMSTGCA/tfm ..`
- Para levantar el contenedor: `docker run --name tfm -d TFMSTGCA/tfm:latest tail -f /dev/null`. Se ejecuta en modo demonio y se mantiene su ejecución. Al finalizar el proceso de creación y ejecución del contenedor, se realiza una ejecución de los tests adjuntos al proyecto.

⁸<https://docs.docker.com/engine/installation/>

⁹<https://git-scm.com/book/en/v2/Getting-Started-Installing-Git>

- Para ejecutar la simulación: *docker exec -it tfm bash*. Una vez ejecutado, con la terminal del contenedor en la consola, ejecutar como se describe previamente para la ejecución en máquina local.

Completar (Eliminar contenedores).

5.4.3 Parámetros de la simulación

EXPERIMENTOS DE LOS AUTORES

José Santos y Ángel Monteagudo realizaron una serie de simulaciones en su artículo donde intentan estudiar la influencia de los marcadores en la evolución de la simulación. Todas las simulaciones, y sus resultados, se comentan en esta sección.

El tamaño de rejilla utilizada para todos los experimentos es de 50^3 . Esto son, 125,000 células posibles en la rejilla.

6.1 INFLUENCIA DEL PARÁMETRO *Tasa de mutación base* (m)

Los autores en su artículo presentan 3 experimentos utilizando los valores por defecto y variando el parámetro *Tasa de mutación base* (m) para estudiar como afecta dicho parámetro en la proliferación del cáncer.

Cada experimento se muestra en una serie de gráficas en las cuales se presenta como resultado la media de 5 ejecuciones diferentes.

A continuación, se muestra cada uno de los experimentos especificando en cada caso el valor m utilizado. El resto de parámetros de la simulación se mantiene constante con los valores considerados por defectos, que son:

Cuadro 6.1: Valores de los parámetros, excepto m .

Nombre	Símbolo	Valor
Tamaño del telómero	tl	50
Muerte por daño genético	e	10
Factor de incremento de tasa de mutación base	i	100
Muerte de un vecino	g	30
Muerte aleatoria	a	1000

6.1.1 Experimento 1: Tasa de mutación base igual a 10.000

En este experimento, los autores obtienen una progresión lenta de las células cancerígenas con una aparición de mutaciones similar para cada marcador, excepto los marcadores *SG* y *EA*, los cuales, destacan frente al resto de marcadores. Por su parte, se obtiene una alta proliferación del marcador *SG* respecto al resto.

Es importante recordar, que al utilizar $1/m$ para representar la probabilidad de que aparezcan diferentes mutaciones al realizar la mitosis, a mayor valor del parámetro m , menor probabilidad de que ocurran mutaciones.

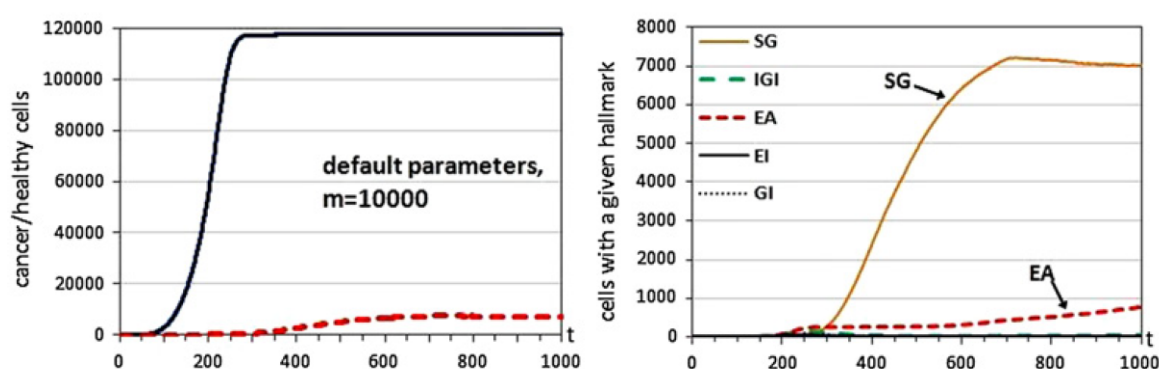


Figura 6.1: Completar.

6.1.2 Experimento 2: Tasa de mutación base igual a 1.000

En este segundo experimento, los autores obtienen como resultado una mayor proliferación de las células cancerígenas frente al experimento anterior.

Los marcadores evolucionan de forma parecida y muy homogénea, aunque destaca levemente frente al resto el marcador *EA*.

6.1.3 Experimento 3: Tasa de mutación base igual a 100

En este tercer y último experimento, los autores presentan cambios relevantes frente a los dos experimentos anteriores.

En primer lugar, se obtiene muy pronto un mayor número de células cancerígenas frente a células sanas, las cuales incluso decrecen.

En segundo lugar, la presencia de marcadores se mantiene de forma homogénea

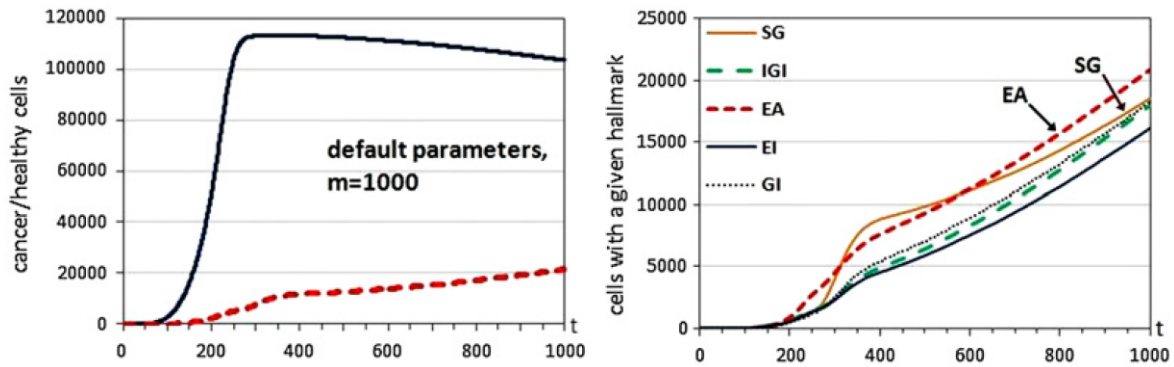


Figura 6.2: Completar.

para todos los marcadores, destacando levemente los marcadores *IGI* y *EA* frente al resto.

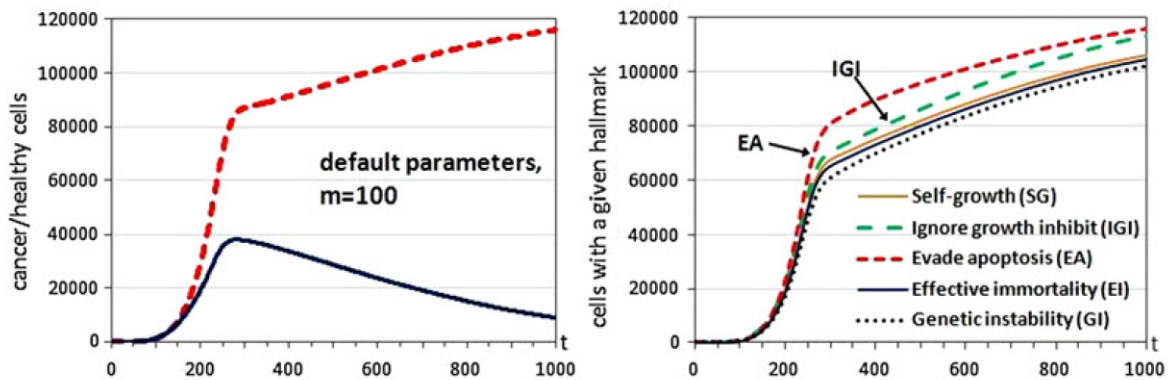


Figura 6.3: Completar.

6.2 INFLUENCIA DEL RESTO DE PARÁMETROS

Los autores realizan un segundo experimento con el objetivo de observar los efectos que tienen el resto de parámetros sobre la simulación. Para ello, varían los parámetros de la simulación, como se puede observar en la siguiente tabla:

Se observa un comportamiento bastante representativo, por ejemplo, un menor valor para el número de iteraciones implica menos eventos mitóticos en las células sanas, y un menor valor del parámetros a facilita la aparición de sitios vacantes que quedan disponibles para la propagación de células cancerosas, en conexión con una mayor probabilidad de reemplazar a un vecino para realizar la mitosis (parámetros g).

Cuadro 6.2: Valores de los parámetros.

Nombre	Símbolo	Valor
Tasa de mutación base	m	100.000
Tamaño del telómero	tl	35
Muerte por daño genético	e	20
Factor de incremento de tasa de mutación base	i	100
Muerte de un vecino	g	10
Muerte aleatoria	a	400

En la gráfica de evolución de los marcadores se observa que en este caso el marcador dominante es *EI*. En este caso, se realizan 5000 iteraciones. El marcador *EI* implica la progresión de estas células debido a que evitan la muerte por agotamiento del telómero. En la simulación, por contra, tener un telómero más corto implica tener menos oportunidades de división, como ocurre con la célula inicial del centro de la rejilla.

El resto de marcadores aparecen más tarde en la simulación. El siguiente marcador en hacer presencia es *EA*, lo cual permite a las células evadir la muerte celular programada. Este marcador también favorece la proliferación del cáncer, por tanto, toma cada vez más ventaja. El marcador *SG* aparece algo más tarde que los anteriores y permite proliferar al cancer fuera del límite reproductivo, por tanto, alcanza un límite y se mantiene estable.

El último marcador en aparecer es *IGI*. No prolifera rápidamente debido a no disponer de espacio vacante para realizar la división.

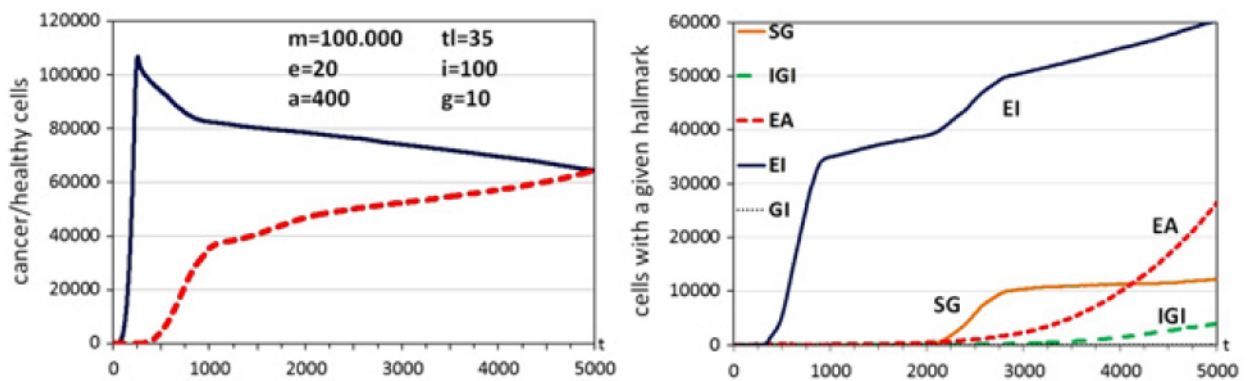


Figura 6.4: Completar.

6.3 INFLUENCIA DE PARÁMETROS CON REJILLA COMPLETA DE CÉLULAS SANAS

En este caso, se parte con una rejilla completa de células sanas. En cuanto a los parámetros, se utilizan los mismos que en la sección anterior.

Se realizan diferentes estrategias en cuanto al número de iteraciones, desde 8000 iteraciones hasta 100000 iteraciones, es decir, la simulación se corresponde con una equivalencia temporal de 2,3 años y 29,7 años respectivamente.

Completar.

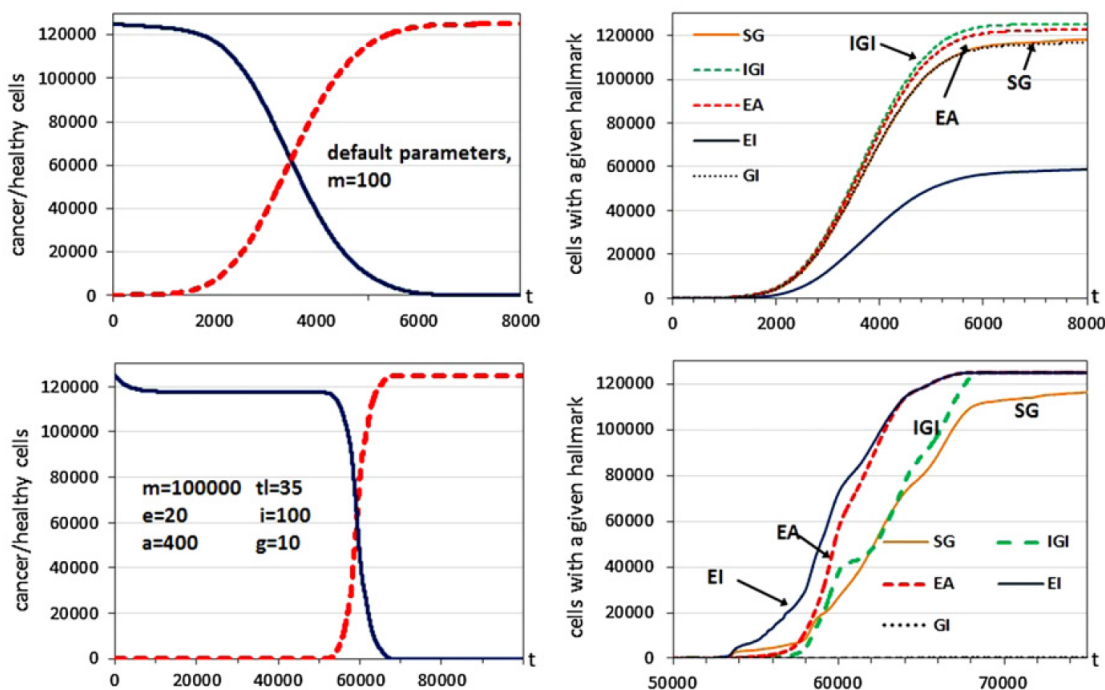


Figura 6.5: Completar.

6.4 RELEVANCIA DE LOS MARCADORES

En este caso, los autores intentan responder a la siguiente pregunta: *¿Cuál sería el comportamiento emergente si algún marcador no estuviera presente y no aplicarían sus efectos?*

Conocer el efecto de cada marcador en el comportamiento emergente para crecimiento de tumores puede resultar útil para mejorar las terapias contra el cáncer.

En su estudio, los autores encuentran el marcador *EA* o de evasión de apoptosis como el más relevante de todos, debido a que se reduce drásticamente el número de células cancerígenas. Tras él, los siguientes marcadores más relevantes por orden son *GI* o de inestabilidad genética y, a continuación, *IGI* o inhibición de señal de parada de crecimiento. Esto se debe a, en el caso del marcador *GI*, se reducen las posibilidades de adquirir una mutación. Respecto al marcador *IGI*, esto se debe a que cuando la rejilla no tiene espacio libre, sobre todo con células sanas, se reduce la probabilidad de, para realizar la división, una célula mate a un vecino para conseguir espacio.

Completar.

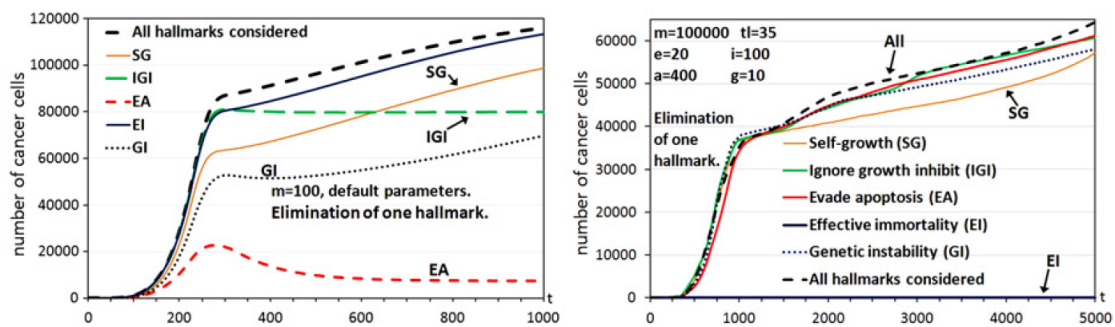


Figura 6.6: Completar.

6.5 COMPORTAMIENTO DE LAS TRANSICIONES

El objetivo es estudiar el comportamiento de las transiciones cuando un agente actúa contra las células cancerosas. En este caso, la simulación comienza con la rejilla completa de células cancerosas, y se supone una terapia perfecta, en el sentido que la droga, en este caso, actúa sólo contra las células cancerosas.

Completar.

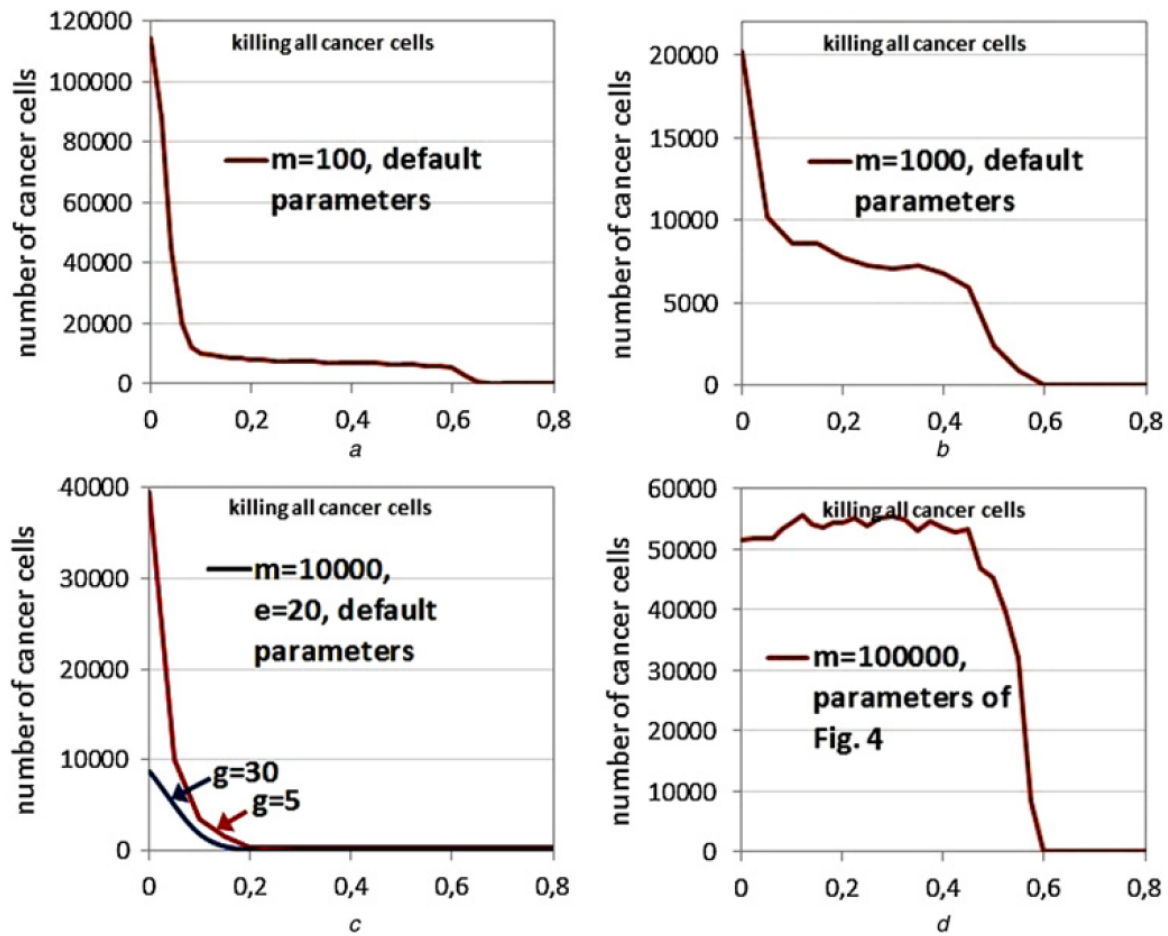


Figura 6.7: Completar.

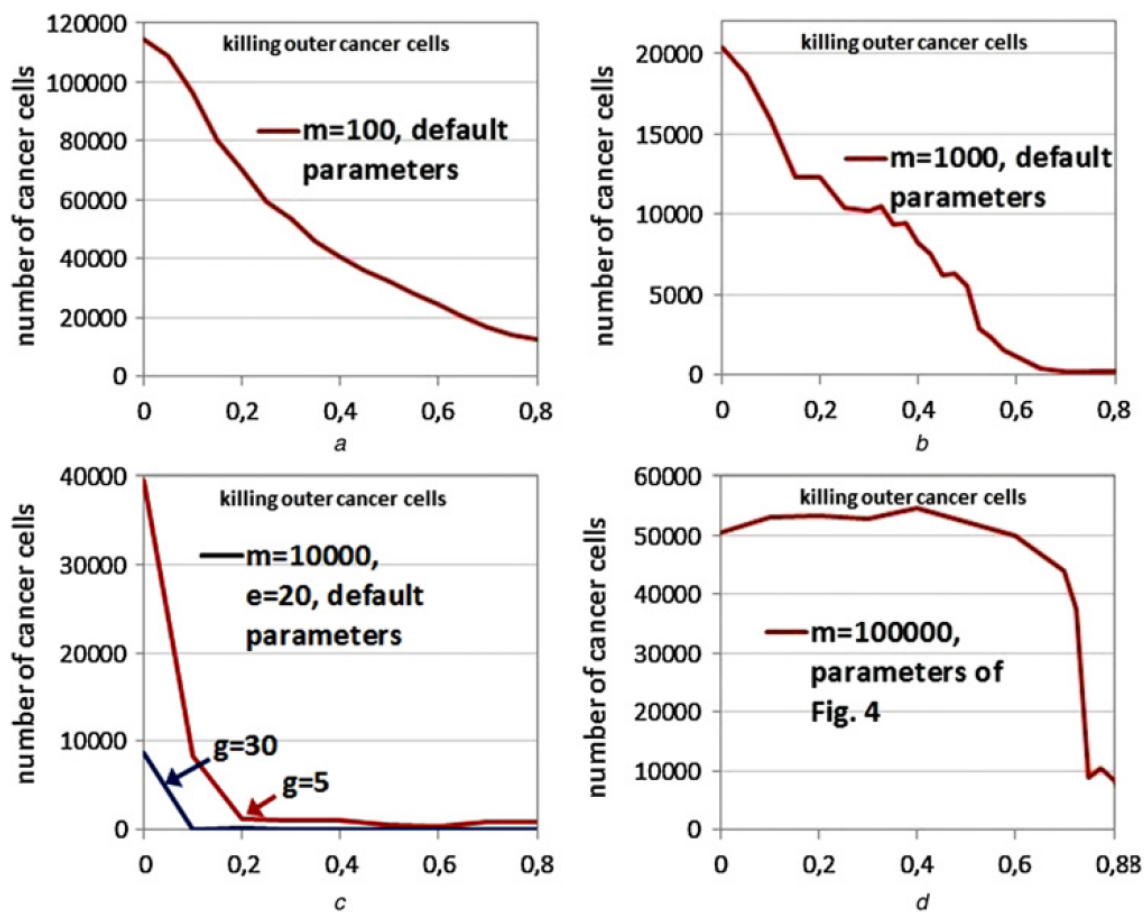


Figura 6.8: Completar.

RESULTADOS PROPIOS

CONCLUSIÓN

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipisicing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquip ex ea commodo consequat. Duis aute irure dolor in reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint occaecat cupidatat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum.

Comentar aquí que las células cancerosas tienden a acumularse en el espacio exterior de la rejilla, debido a los marcadores que se tienen en cuenta en el genoma y lo que implican.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Adenoma Masa anormal que tiene un comportamiento benigno, es decir, un crecimiento leve y una invasividad de tejido adyacente bajo.

ADN Abreviación de ácido desoxirribonucleico, consiste en un ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos.

Apoptosis Mecanismo de muerte celular programada para controlar y frenar el crecimiento de células que tienen su código genético dañado y, en consecuencia, pueden provocar problemas en el organismo.

Cáncer Nombre genérico para describir a las enfermedades que causa proliferación descontrolada de células que provocan la aparición de masas anormales.

Carcinoma Masa anormal que tiene un comportamiento maligno, es decir, tiene una tasa de crecimiento e invasividad alta.

Genoma Conjunto de genes contenidos en el cromosomas.

Mitosis Proceso de reproducción de una célula, mediante el cual, se crea una copia exacta de la misma. Puede contener daños genéticos que no se dan en la célula original.

Singleton Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipisicing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua.

Telómero Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipisicing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Andrew Adamatzky. *Game of Life Cellular Automata*. Springer-Verlag London Limited, 2010.
- [2] G.R. Harsh IV E.A. Chiocca A.R. Kansal S. Torquato y T.S. Deisboeck. "Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics". En: *BioSystem, Elsevier* (2000).
- [3] Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg. "The hallmarks of cancer". En: *Cell, Cell Press* (2000).
- [4] Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg. "The hallmarks of cancer: The next generation". En: *Cell, Cell Press* (2011).
- [5] Peter M.A. Soot Jiri Kroc y Alfons G. Hoekstra. *Simulating Complex Systems by Cellular Automata*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- [6] José Santos y Ángel Monteagudo. "Analysis of behaviour transitions in tumor growth using a cellular automaton simulation". En: *IET Systems Biology* (2014).
- [7] José Santos y Ángel Monteagudo. "Study of cancer hallmarks relevance using a cellular automaton tumor growth model". En: *Springer* (2012).
- [8] José Santos y Ángel Monteagudo. "Studying the capability of different cancer hallmarks to initiate tumor growth using a cellular automaton simulation. Application in a cancer stem cell context". En: *BioSystem, Elsevier* (2013).
- [9] José Santos y Ángel Monteagudo. "Treatment analysis in a cancer stem cell context using a tumor growth model based on cellular automata". En: *PLoS ONE* (2015).