

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Ciencias**

**Seminario de Ciencias de la Computación A:  
Modelación Basada en Agentes**

**Profesor:** Gustavo Carreón Vázquez

**Semestre:** 2025-2

**Proyecto Final:  
Modelación de la Metástasis a Partir de  
Autómatas Celulares**

**Luis Geovanni Méndez Ávila**  
**Nro. Cuenta:** 317143980

**Fecha:** 7 de junio de 2025

# 1. Introducción

## 1.1. Reseña del problema

Se busca implementar un modelo basado en agentes, en este caso un autómatas celular el cual tiene como objetivo el estudio del crecimiento tumoral en la metástasis. Con dicho modelo se busca analizar del desarrollo en tiempo y espacio usando parámetros que caracterizan dicha evolución como las propiedades del tumor, así como su interacción con el medio en el que se desarrolla. Se busca proponer características que establecen de forma cuantitativa el grado de agresividad de los patrones tumorales, como la dimensión fractal.

## 1.2. Por qué es importante abordarlo

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel global. Es un sistema que muestra una gran complejidad, resistencia y adaptabilidad. Todas las enfermedades provocadas por el cáncer presentan características como células resistentes a la apoptosis, señales sostenidas de proliferación celular, evasión de supresores de crecimiento, inmortalidad replicativa, invasión activa y la metástasis.

Recientemente se evidenció que la etapa más vulnerable de la metástasis es la última (la colonización) por lo que dirigir el estudio de las simulaciones a dicha etapa, da una perspectiva de tratamientos más eficientes, logrando la intervención adecuada dada las características del tumor.

## 1.3. Cómo lo han abordado en MBA

Se han abordado temas relacionados con el cáncer en MBA, principalmente se usan modelos basados en rejillas o lattice, en un link que dejaré en las referencias viene un compilado de distintos trabajos relacionados en dicho tema. En dicho trabajo los clasifican de la siguiente manera:

### 1.3.1. Modelos basados en células

Los modelos basados en células son herramientas computacionales que representan el comportamiento individual de las células en tejidos y organismos. Existen dos grandes paradigmas:

- **Modelos en rejilla (lattice-based):** las células se ubican en una malla espacial fija.
- **Modelos fuera de la rejilla (off-lattice):** las células se representan en el espacio continuo, sin estar restringidas a una grilla.

### 1.3.2. Modelos en rejilla (Lattice-based)

Estos modelos utilizan mallas regulares (cuadradas en 2D o dodecaédricas en 3D) o no estructuradas.

- **Autómatas celulares (CA):** cada sitio de la malla contiene una célula. Se aplican reglas simples de movimiento, división o muerte celular. Se actualizan en orden aleatorio para reducir sesgos de la malla.

- **Autómatas celulares tipo gas de partículas (LGCA):** cada sitio puede contener múltiples células, modelando el flujo de células a través de canales. Permiten simular grandes poblaciones de manera eficiente.
- **Modelo de Potts celular (CPM):** una célula ocupa múltiples sitios de la malla. Basado en la minimización de energía, permite modelar morfología y mecánica celular con más detalle, aunque con mayor costo computacional.

### 1.3.3. Modelos fuera de la rejilla (Off-lattice)

Estos modelos permiten representar la dinámica espacial real de las células sin restricciones de malla.

- **Modelos basados en el centro (CBM):** representan cada célula por su centro de masa o volumen, modelando fuerzas entre células (adhesión, repulsión, locomoción). Variantes más complejas representan subelementos intracelulares.
- **Modelos de seguimiento de borde (boundary-tracking):**
  - **Métodos basados en vértices:** las células son polígonos/poliedros cuyos vértices se mueven por fuerzas mecánicas (útiles para tejidos confluentes).
  - **Métodos front-tracking:** se modelan flujos en tejidos y membranas celulares (muy costosos computacionalmente).
  - **Método level set:** rastrea la evolución de las fronteras celulares de forma implícita.

## 2. Planteamiento

### 2.1. Marco teórico

#### 2.1.1. ¿Qué es la metástasis?

La metástasis es la deseminación de células cancerosas desde el lugar donde se formó el cáncer por primera vez hasta otra parte del cuerpo. La metástasis se presenta cuando las células cancerosas se desprenden del tumor original, viajan por el cuerpo a través de la sangre o el sistema linfático y forman un tumor nuevo en otros organos o tejidos. El nuevo tumor metastásico es el mismo tipo de cáncer que el tumor primario. Por ejemplo, si el cáncer de mama se disemina al pulmón, las células cancerosas del pulmón son células de cáncer de mama, no son células de cáncer de pulmón. También se llama metástasis cancerosa.

Los tumores deben inducir la formación de un microambiente propicio para la sobrevivencia de las células cancerosas en organos distantes al tumor original. Estos microambientes son denominados como "nichos premetastásicos". Estos nichos deben desarrollarse en un microentorno favorable para que las células puedan injertarse y proliferar en sitios secundarios.

La colonización es la etapa final de la metástasis, en dicha etapa las células tumorales deben adaptarse a un nuevo microambiente en organos secundarios. Este proceso es sumamente ineficiente debido a que solo una mínima fracción de células logra formar metástasis. Tras

llegar a su destino, las células tumorales diseminadas (DTCs) encuentra un entorno hostil que induce un estado de latencia, donde permanecen inactivas hasta que las condiciones sean favorables.

El sistema inmune juega un papel crucial, pudiendo mantener a las células en estado de latencia o eliminarlas. Las células de latencia evitan la muerte celular y la respuesta del sistema inmunológico al dejar de proliferar. Este estado puede ser inducido por factores del microambiente, estrés celular o tratamientos oncológicos.

El microambiente del órgano receptor influye fuertemente en la latencia y supervivencia de las células tumorales. Una vez adaptadas, algunas células salen de la latencia (células replicativas R) las cuales se multiplican más rápido y se vuelven más agresivas y resistentes facilitando una metástasis más efectiva.

### **2.1.2. Modelación Basada en Agentes**

La modelación basada en agentes es una técnica computacional utilizada para simular el comportamiento de sistemas complejos mediante la creación de .<sup>a</sup>agentesindividuales con reglas propias. Cada agente representa una entidad autónoma (como una persona, célula, empresa, etc.) que puede tomar decisiones, interactuar con otros agentes y con su entorno.

Esta metodología permite estudiar cómo surgen comportamientos globales a partir de interacciones locales entre agentes. Es útil en áreas como biología, economía, sociología y epidemiología, ya que permite explorar dinámicas difíciles de analizar con métodos tradicionales, incluyendo la emergencia de patrones, la autoorganización y la adaptación del sistema.

### **2.1.3. Autómatas Celulares**

Un autómata celular es un modelo matemático de un sistema dinámico compuesto por células que cambian de estado en unidades de tiempo discreto, siguiendo una regla de transición local basada en los estados de sus vecinas. Su principal característica es que las propiedades globales emergen con el tiempo a partir de interacciones locales, lo que dificulta su análisis sin recurrir a simulaciones desde una configuración inicial.

Elementos de un autómata celular:

- Arreglo regular.
- Conjunto de estados
- Configuración inicial
- Vecindades
- Función local.

## **2.2. Pregunta de investigación**

¿Cómo surgen los patrones espaciales y dinámicos del crecimiento tumoral secundario a partir de interacciones locales entre células, el microambiente y el sistema inmune?

## 2.3. Objetivo general

Proponer un modelo simplificado a partir del cual se construya un algoritmo basado en agentes que refleje el comportamiento espacio-temporal del crecimiento del cáncer en la última fase de la metástasis.

## 2.4. Objetivos específicos

- Estudiar la morfogénesis del patrón tumoral a partir de un modelo propuesto.
- Analizar la influencia externa del sistema inmune y el microambiente del tejido invadido en oposición al desarrollo del tumor.
- Estudiar la dependencia de los parámetros del modelo con la hostilidad del medio, mediante el cálculo de la dimensión fractal como marcador de complejidad-

# 3. Desarrollo

## 3.1. Diagrama de flujo

Recordemos las reglas de transición.

El autómata celular considera cuatro tipos de células: tejido sano (H), células proliferativas (P), células latentes (L) y células replicativas (R). Las transiciones de estado ocurren de acuerdo con las siguientes reglas probabilísticas.

### Transiciones de las células proliferativas (P)

Las células proliferativas pueden:

- realizar mitosis, generando una célula hija en un sitio adyacente sano (estado P);
- pasar al estado de latencia (L).

Las probabilidades de transición son:

$$P \rightarrow 2P : \quad P_{PP} = p_0 \left[ 1 - \frac{r}{R_c} \right]$$

$$P \rightarrow L : \quad P_{PL} = 1 - P_{PP}$$

donde:

- $p_0$  es el coeficiente medio de probabilidad de división celular;
- $r$  es la distancia radial desde el centro del tumor;
- $R_c = R_0(1 - \omega)^2$  es el radio máximo de vulnerabilidad inmunológica.

### Transiciones de las células latentes (L)

Las células latentes pueden:

- permanecer en el estado L;
- transitar al estado replicativo (R).

Las probabilidades de transición son:

$$L \rightarrow L : \quad P_{LL} = \omega$$

$$L \rightarrow R : \quad P_{LR} = 1 - \omega$$

donde  $\omega$  es el parámetro de control del microambiente.

### **Transiciones de las células replicativas (R)**

Las células replicativas pueden:

- proliferar generando hasta dos células hijas replicativas adicionales;
- mantenerse en el estado R.

Las probabilidades de transición son:

$$R \rightarrow 3R : \quad P_{RR} = p_0 \left[ 1 - \frac{r}{R_T} \right]$$

$$R \rightarrow R : \quad P_R = 1 - P_{RR}$$

donde:

- $R_T = R_0(1 - \omega)$  es el radio máximo de crecimiento del tumor secundario.

### **Reglas de proliferación**

- Las células P y R pueden proliferar únicamente si existe al menos una célula sana (H) en su vecindad de Moore ( $n \geq 1$ ).
- La célula P genera una nueva célula P en una celda sana vecina seleccionada aleatoriamente.
- La célula R genera hasta dos nuevas células R en celdas sanas vecinas seleccionadas aleatoriamente. Si solo hay un sitio disponible ( $n = 1$ ), se ocupa ese único sitio.

### **Estados del autómata**

El autómata utiliza el siguiente alfabeto de estados:

$$\chi = \{0, 1, 2, 3\}$$

- 0: Tejido sano (H)
- 1: Células proliferativas (P)

- 2: Células latentes (L)
- 3: Células replicativas (R)

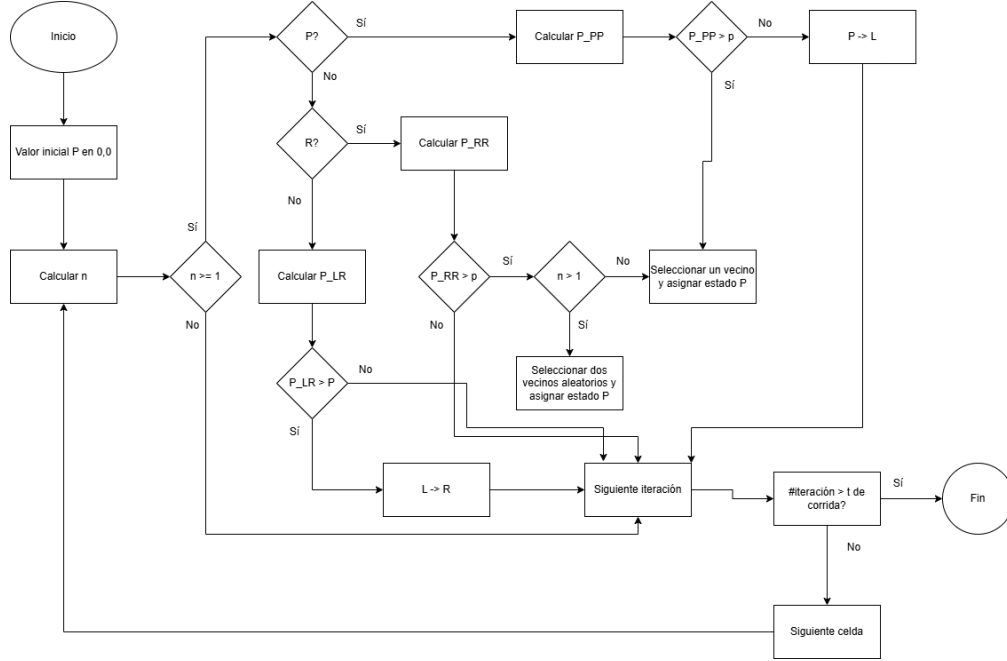


Figura 1: Vista de la interfaz del autómata celular

### 3.2. ¿Se usan o se inspiraron en algoritmos conocidos?

No se basa en algún algoritmo conocido, pero el autómata puede describir la interacción del sistema inmunológico con las células tumorales, esto tiene relación con la ecuación diferencial de Gompertz la cual describe el crecimiento del cáncer en términos macroscópicos.

#### 3.2.1. Ecuación de Gompertz

La ecuación diferencial de Gompertz es un modelo que describe el crecimiento limitado o sigmoidal de una cantidad  $N(t)$ , como una población o el volumen de un tumor.

**Forma básica**

$$\frac{dN}{dt} = rN(t) \ln \left( \frac{K}{N(t)} \right)$$

**Definición de los términos**

- $N(t)$ : Tamaño de la población (o cantidad de interés) en el tiempo  $t$ .
- $r$ : Tasa de crecimiento.
- $K$ : Capacidad de carga o tamaño máximo posible.

- $\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)$ : Factor que modula el crecimiento.

### Interpretación

- Cuando  $N(t)$  es pequeño,  $\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)$  es grande, lo que implica un crecimiento rápido.
- Cuando  $N(t)$  se acerca a  $K$ ,  $\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) \rightarrow 0$ , el crecimiento se ralentiza.
- Cuando  $N(t) = K$ ,  $\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right) = 0$ , y  $\frac{dN}{dt} = 0$ ; el crecimiento se detiene.

### Solución general

La solución analítica de la ecuación es:

$$N(t) = K \cdot \exp\left(-e^{-r(t-t_0)}\right)$$

donde  $t_0$  es una constante determinada por las condiciones iniciales.

### Aplicaciones típicas

- Crecimiento de tumores.
- Crecimiento de poblaciones celulares.
- Difusión de innovaciones tecnológicas.
- Dinámica de ventas.
- Demografía.

## 3.3. Definición de los parámetros globales del modelo

Parámetro	Descripción	Valores / Rango
$p_0$	Probabilidad media de proliferación celular (coeficiente mitosis-apoptosis)	$\{0,55, 0,75, 0,85, 0,90, 0,99\}$
$R_0$	Radio máximo del tumor primario	200 unidades
$\omega$	Parámetro de control del microambiente	$\{0,1, 0,2, 0,3, 0,5\}$
$R_c$	Radio máximo donde células proliferativas son más vulnerables	$R_c = R_0 \cdot (1 - \omega)^2$
$R_T$	Radio máximo del tumor secundario	$R_T = R_0 \cdot (1 - \omega)$
$r$	Distancia radial desde el centro del tumor	$[0, R_0]$

Cuadro 1: Parámetros del autómata celular para el modelo de crecimiento de tumor secundario.



### 3.4. Diseño de la interfaz

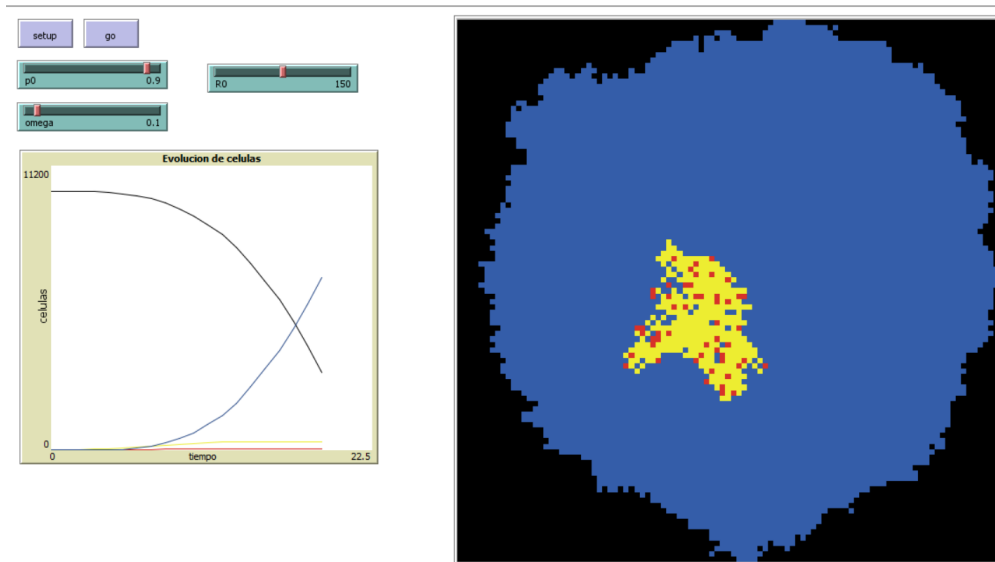


Figura 2: Vista de la interfaz del autómata celular

La interfaz cuenta con los siguientes elementos:

- **Monitor:** Pantalla donde se ve la evolución de las células del tejido invadido
- **Boton setup:** Sirve para establecer desde el inicio la simulación
- **Boton go:** Sirve para que avance el tiempo en la simulación
- **Deslizador p0:** Establece el valor que puede tomar el parámetro  $p_0$ , el cual representa la probabilidad media de proliferación
- **Deslizador R0:** Representa el radio máximo del tumor primario
- **Deslizador omega:** Parametro de control del microambiente (sistema inmunológico)
- **Grafica de estado de las células:** Reporta el cambio de las células a través del tiempo

### 3.5. Propuesta de la medición de la dinámica y componentes de visualización

Para medir la dinámica y el cambio de las células implementé una gráfica la cual se encarga de registrar la cantidad de células de cada tipo según el avancé del tiempo. Muestra como al principio todo el tejido está compuesto por células sanas y conforme avanza la proliferación las células replicativas terminan invadiendo todo el tejido.

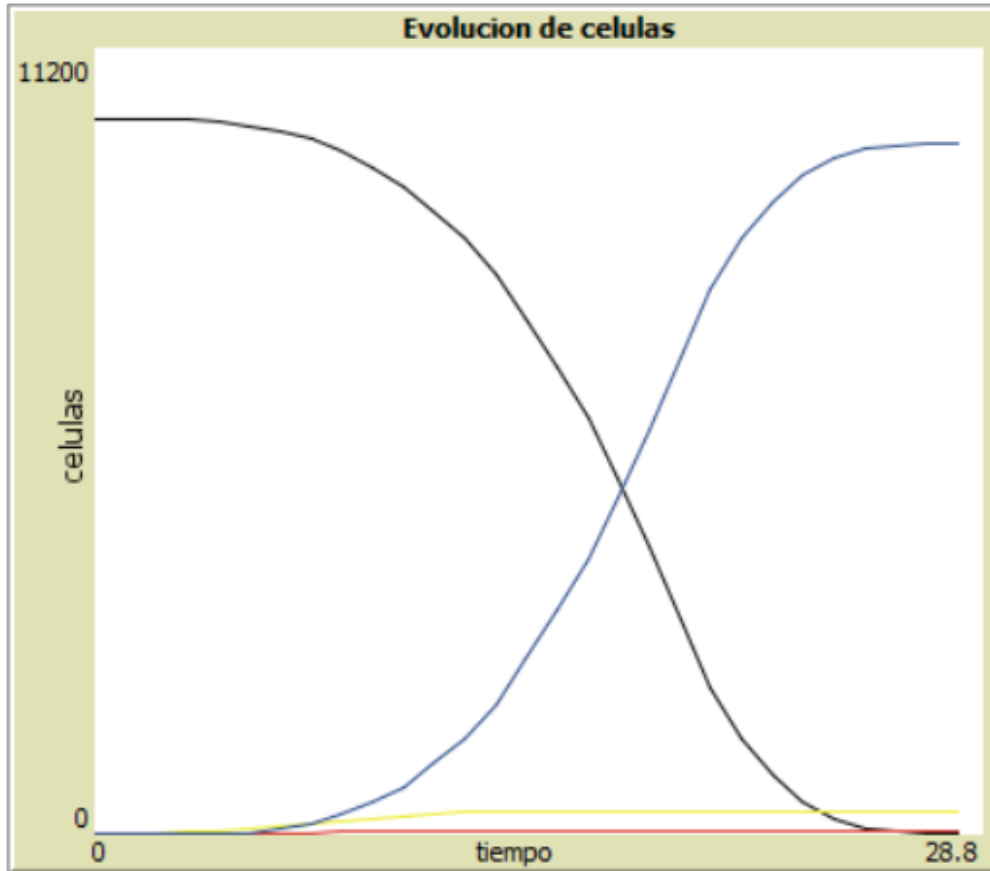


Figura 3: Grafica de la evolución de las células

## 4. Resultados

### 4.1. Analisis de la dinámica

#### 4.1.1. Descripción de la dinámica del autómata

El autómata celular modela la evolución en espacio y tiempo de un tumor metastásico secundario en un órgano sano. El espacio es un área bidimensional con vecindad de Moore, inicialmente todo el tejido es sano y comienza con una célula proliferativa en el centro.

#### Dinamica celular

- **Células P (proliferativas):** se dividen o transitan a estado latente (L), con probabilidades que dependen de la distancia radial  $r$  y el parámetro  $R_c$ . Pueden colonizar células sanas adyacentes.
- **Células L (latentes):** permanecen latentes o transitan a estado replicativo (R), controladas por el parámetro  $\omega$ .
- **Células R (replicativas):** proliferan agresivamente si hay tejido sano en la vecindad. Una vez en estado R, permanecen inmutables.

- **Tejido sano (H):** puede ser invadido por células P o R.

#### 4.1.2. Propiedades de autoorganización:

El autómeta presenta las siguientes propiedades emergentes:

- No existe un control global sobre la dinámica del tumor
- Cada célula evoluciona siguiendo reglas basadas en probabilidades
- Se obtienen patrones espaciales como crecimiento radial
- El parámetro omega, el índice de proliferación y las reglas de transición inducen distintas configuraciones espaciales autoorganizadas.

#### 4.1.3. Propiedades emergentes

El autómeta presenta también propiedades emergentes (cuando el comportamiento no es completamente predecible a partir de las reglas de transición):

- Las reglas de transición son simples
- El patrón del crecimiento tumoral es un comportamiento emergente, no especificado en las reglas.
- Dependiendo de los parámetros surgen distintos comportamientos globales como:
  - Crecimiento esférico homogéneo
  - Frentes de invasión irregulares

### 4.2. Comparación de escenarios variando los parámetros

Principalmente el cambio más evidente se muestra cuando se modifica el parámetro del índice de proliferación  $p_0$ . Cuando es alto se muestran más células en estado de latencia y en estado de proliferación. Mientras que si dicho parámetro es bajo, mayormente se muestran células replicativas de inmediato.

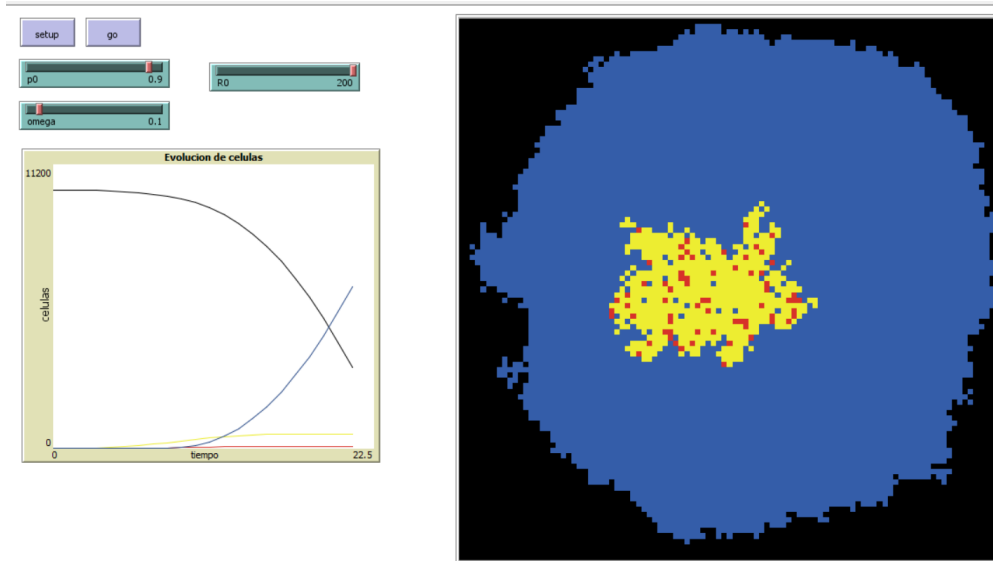


Figura 4:  $p_0$  alto

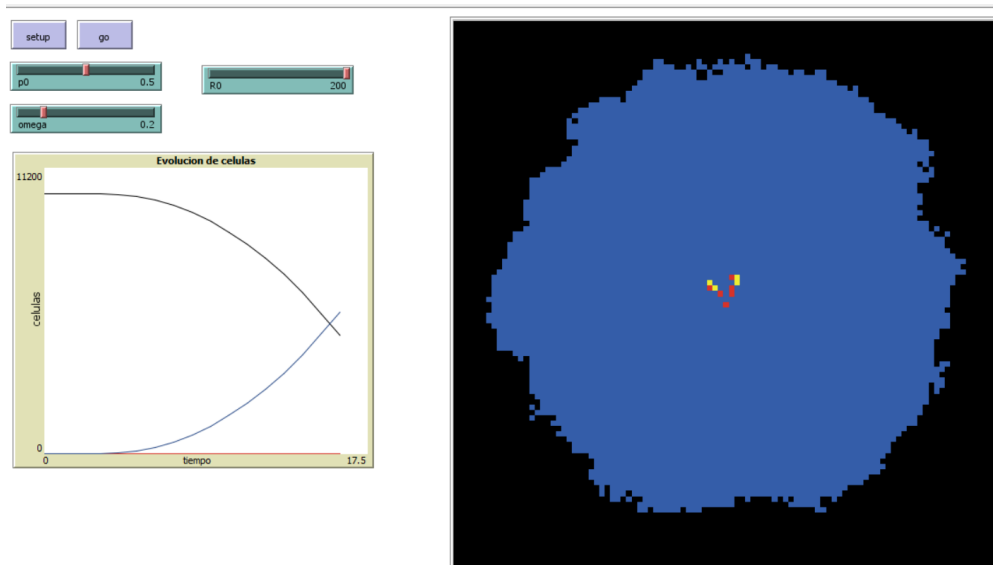


Figura 5:  $p_0$  bajo

## 5. Conclusiones y reflexiones

### 5.1. Argumentos finales ¿La investigación contesta la pregunta de investigación?

Durante las primeras 15 iteraciones, la simulación muestra la colonización y proliferación de células tumorales proliferativas (P), mientras que las células latentes (L) se localizan en la región central del microtumor. A partir de  $t \approx 15$ , se observa un patrón heterogéneo con la

formación del núcleo tumoral. Las células P en el borde son más susceptibles al microambiente al acercarse al radio de saturación  $R_c$ , aumentando su probabilidad de transición al estado latente (L). Desde este estado, evadiendo la respuesta inmune, pueden transitar al estado replicativo (R), donde proliferan agresivamente hasta la saturación ( $t < 250$ ). La simulación evidencia la formación de dos regiones diferenciadas en el tumor: un núcleo compuesto por células P y L, y una región externa dominada por células R, en concordancia con observaciones experimentales, resultado del diseño probabilístico y la dinámica del autómata celular.

## **5.2. Alcance del modelo ¿Es un modelo abstracto? ¿Con elementos realistas? ¿Trata de explicar o pronosticar?**

### **¿Es un modelo abstracto?**

Sí, es un modelo abstracto. El autómata celular simplifica la representación del tejido como una red bidimensional discreta y agrupa las células en cuatro estados básicos. Además, la geometría espacial se idealiza asumiendo simetría radial, y la respuesta inmune se modela de forma implícita a través del parámetro  $\omega$ .

### **¿Tiene elementos realistas?**

Sí, el modelo incorpora varios elementos realistas que reflejan procesos biológicos conocidos:

- Diferenciación fenotípica de las células tumorales en estados proliferativo, latente y replicativo.
- Transiciones celulares dependientes del microambiente, controladas por el parámetro  $\omega$ .
- Influencia indirecta del sistema inmune en las probabilidades de transición celular.

### **¿Trata de explicar o pronosticar?**

El modelo busca principalmente explicar:

- No está calibrado para realizar pronósticos cuantitativos del crecimiento tumoral.
- Su objetivo es explorar mecanismos mediante los cuales las interacciones celulares locales y el microambiente generan patrones espaciales característicos del crecimiento de tumores metastásicos secundarios.

## **5.3. Trabajo futuro, posibles extensiones del modelo**

Se puede hacer una extensión basada en la capacidad finita de las células para dividirse, agregando un parámetro de edad para limitar la división celular.

## **Bibliografía**

Modelación de la metástasis a partir de autómatas celulares

Autómatas celulares

A review of cell-based computational modeling in cancer biology

Modelos basados en agentes (MBA): definición, alcances y limitaciones

Modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales

**Especifiquen si fue una implementación parcial o qué parte del modelo fue implementado**

Implementación parcial, no pude hacer lo de la dimensión fractal para medir los tumores.