

## 0.1. Introducción

La simulación de un glioblastoma multiforme a través de un autómatas celular en tres dimensiones es un enfoque que combina la biología, la ciencia de la computación y la modelización matemática para entender y predecir el comportamiento de los tumores a nivel celular. Este enfoque se ha desarrollado en respuesta a la heterogeneidad del glioblastoma multiforme (GBM), un tipo de tumor cerebral que es conocido por su resistencia a las terapias convencionales.

El término "glioblastoma multiforme" fue introducido por Cushing en la segunda mitad del siglo XIX, y la primera operación en un paciente con este tipo de tumor se realizó en Viena en 1904 [1].

Este tumor se desarrolla principalmente en el cerebro y es caracterizado por un crecimiento infiltrante, lo que significa que la masa tumoral no es claramente distinguible del tejido normal. Además se caracteriza por ser altamente heterogéneo, lo que significa que contiene una variedad de células con diferentes características y comportamientos, de ahí el término "multiuniforme", que se aplica con la misma precisión a las alteraciones moleculares y a la evolución clínica. Esta heterogeneidad puede contribuir a la resistencia del GBM al tratamiento y a la variabilidad en la gravedad de la enfermedad en los pacientes [2].

Cada año, el glioblastoma multiforme causa más de 200 000 muertes en todo el mundo. Según las estadísticas disponibles, la tasa de supervivencia es baja. Tras el diagnóstico, un 40 % de los pacientes fallece en el primer año y un 17 % en el segundo año. Si no se recibe tratamiento, los pacientes rara vez sobreviven a más de 3 meses. Sin embargo, los pacientes tratados con una terapia óptima tienen una supervivencia media de 12 –15 meses. La tasa de supervivencia a 1 año es del 38 % –50 % y la tasa de supervivencia a 5 años es del 5 % –10 %.

Un autómatas celular es un modelo computacional que simula el comportamiento de las células en un sistema biológico. En el caso del GBM, un autómatas celular puede simular la proliferación y la invasión de las células tumorales en un tejido cerebral en tres dimensiones. Este tipo de modelo puede ayudar a los investigadores a entender cómo las células tumorales se dividen y crecen, cómo interactúan con las células sanas y cómo se desplazan a través del tejido cerebral.

La simulación de autómatas celulares en tres dimensiones puede ser una herramienta valiosa para los investigadores que buscan entender mejor la heterogeneidad del GBM y probar diferentes estrategias de tratamiento. Esta simulación permite replicar la complejidad del tumor en un modelo, lo que puede ser útil para estudiar factores que contribuyen al crecimiento de este. Además, pueden proporcionar una comprensión más profunda del comportamiento biológico del glioblastoma, permitiendo una evaluación más efectiva de las nuevas terapias. Este tipo de investigación puede contribuir a una mejor comprensión de los hallazgos del cáncer y a la identificación de nuevas estrategias para su cura.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos modelos experimentales para el estudio del tumor. Estos incluyen cultivos celulares in vitro, modelos de roedores, órganos cerebrales y 3D bioprinting. Estos modelos han permitido a los investigadores entender mejor el comportamiento biológico y probar de manera más efectiva las nuevas terapias [3].

### 0.1.1. Antecedentes

Los modelos de crecimiento han sido fundamentales en la comprensión del crecimiento de los tumores. Los tres modelos clásicos que se conocen son: el modelo de crecimiento exponencial de Malthus, la ley de crecimiento de Gompertz y el modelo de crecimiento logístico de Verhulst, los cuales son esenciales para entender cómo los tumores crecen y se desarrollan. Cada uno de estos modelos puede capturar diferentes aspectos del crecimiento tumoral. Por ejemplo, el modelo de

crecimiento exponencial de Malthus puede capturar el comportamiento de crecimiento rápido que caracteriza a los tumores, mientras que la ley de crecimiento de Gompertz puede capturar el comportamiento de crecimiento que eventualmente se estabiliza, característico de muchos tipos de tumores. Finalmente, el modelo de crecimiento logístico de Verhulst puede capturar el comportamiento de crecimiento que se estabiliza cuando el tamaño del tumor alcanza un límite debido a la falta de espacio o recursos [4].

El crecimiento de los tumores es un fenómeno complejo que ha sido objeto de estudio a lo largo de la historia. Los modelos matemáticos y estadísticos han sido utilizados para describir y predecir el crecimiento de los tumores. En este contexto, la distribución de Poisson ha sido una herramienta valiosa para modelarlo.

La distribución de Poisson es una distribución de probabilidad discreta que se utiliza para modelar el número de eventos que ocurren en un intervalo de tiempo o espacio fijo. Esta distribución es particularmente útil en la simulación de tumores porque puede modelar el crecimiento de las células tumorales en el espacio. En particular, la distribución de Poisson puede generar puntos que parecen aleatorios pero sin ninguna repetición en una grilla regular, lo que es útil para simular la distribución de las células en un tumor [4].

Además, la distribución de Poisson puede ser utilizada para modelar el crecimiento de los tumores en términos de la tasa de crecimiento de las células tumorales. Esto puede ser útil para predecir el tamaño y la morfología de los tumores en diferentes tipos de cáncer [4].

Los autómatas celulares son un modelo matemático y computacional para un sistema dinámico que evoluciona en pasos discretos. Son adecuados para modelar sistemas naturales que pueden ser descritos como una colección masiva de objetos simples que interactúan localmente unos con otros [5].

En el contexto de la simulación del crecimiento de un tumor, los autómatas celulares pueden ser utilizados para modelar la distribución de las células tumorales en un espacio tridimensional. Cada célula en el tumor puede ser representada como una celda en el autómata celular, y las interacciones entre las células pueden ser modeladas a través de la función de transición de estado [5].

El modelado del cáncer ha empleado dos metodologías matemáticas principales: las ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) y las ecuaciones diferenciales parciales (PDE). Los autómatas celulares, que representan células individuales en un espacio cartesiano y permiten que el tiempo cambie en saltos, son un ejemplo de un modelo discreto. Las PDE, que describen la variación temporal y espacial de las células bajo la influencia de factores como la concentración de una sustancia específica o un campo de fuerza, son un ejemplo de un modelo continuo [6].

Los modelos híbridos surgieron de la necesidad de representar y entender fenómenos biológicos complejos que ocurren a diferentes escalas de tiempo y espacio. Estos modelos permiten a los investigadores simular estos fenómenos y proporcionar una comprensión más profunda de cómo funcionan estos sistemas. Los modelos híbridos combinan aspectos discretos, como los autómatas celulares, y aspectos continuos, como las ecuaciones diferenciales parciales y ordinarias, proporcionando una representación más precisa y detallada de los fenómenos biológicos que los modelos discretos y continuos por separado [6], [7].

En el contexto de la simulación del crecimiento de un tumor, nuestro modelo híbrido permite modelar la evolución de un tumor en tres dimensiones, proporcionando una comprensión más profunda de cómo las células tumorales se dividen y crecen. Los modelos híbridos en el modelado computacional del cáncer son una combinación de enfoques discretos y continuos que permiten a los investigadores simular fenómenos biológicos complejos. Estos modelos pueden ser utilizados para entender cómo las células individuales interactúan con su entorno y cómo estas interacciones pueden llevar al crecimiento del tumor [6], [7].

En resumen, los modelos híbridos que combinan aspectos discretos y continuos han surgido como una necesidad de entender fenómenos biológicos complejos. Estos modelos permiten a los investigadores simular estos fenómenos y proporcionar una comprensión más profunda de cómo funcionan estos sistemas.

### **0.1.2. Motivación**

El glioblastoma multiuniforme es uno de los tipos de cáncer más agresivos y mortales, y su comprensión es fundamental para el desarrollo de nuevos tratamientos y terapias. Sin embargo, la naturaleza compleja y dinámica de este tipo de cáncer hace que sea un desafío para los investigadores.

Las simulaciones, como las que se están realizando en este estudio, ofrecen una oportunidad única para explorar y entender estos procesos complejos. Al combinar un autómata celular con ecuaciones de difusión, se puede proporcionar una representación más detallada y realista del crecimiento y desarrollo del tumor. Esto puede ayudar a identificar patrones y tendencias que no serían visibles a través de métodos experimentales convencionales [8].

Además, la simulación puede proporcionar una base sólida para la experimentación y el desarrollo de nuevos tratamientos. Por ejemplo, podría ayudar a identificar cómo el tumor puede adaptarse a las condiciones de falta de oxígeno y cómo estas adaptaciones pueden influir en la progresión y la supervivencia del tumor. Estos hallazgos podrían informar el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento que sean más efectivas para el glioblastoma multiuniforme [8].

Finalmente, la simulación puede proporcionar una herramienta valiosa para la investigación en el campo de la oncología computacional. Al proporcionar una representación más detallada y realista de este tipo de cáncer, los investigadores pueden explorar nuevas áreas de la biología del cáncer y desarrollar nuevas técnicas y enfoques para el tratamiento del glioblastoma multiuniforme.

### **0.1.3. Objetivos**

#### **0.1.3.1. Objetivo General**

El propósito general de este estudio es desarrollar un modelo para simular las etapas de crecimiento de un glioblastoma multiuniforme, utilizando un autómata celular de tres dimensiones. Además, el estudio busca modelar el microambiente tumoral y su impacto en el crecimiento del tumor. Este enfoque se basa en la premisa de que los modelos matemáticos y estadísticos pueden proporcionar una visión valiosa de los procesos que ocurren dentro de un tumor y cómo estos procesos pueden ser influenciados por las propiedades del entorno del huésped.

#### **0.1.3.2. Objetivos Específicos:**

- Implementar el algoritmo de tiling no periódico de Wang en un autómata celular tridimensional para identificar y localizar las células normales en un espacio tridimensional. Utilizar la distribución de Poisson para modelar la distribución de las células normales en el espacio tridimensional.
- Generar una ubicación aleatoria de los vasos sanguíneos a través de un árbol binario para simular el medio de obtención de nutrientes en el contexto de un glioblastoma multiuniforme.
- Establecer un conjunto de estados para las células del autómata que permitan representar

diversas entidades biológicas, incluyendo diferentes tipos de células normales y cancerígenas.

- Implementar ecuaciones de difusión para simular la propagación de la concentración de oxígeno y el factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF), así como la degradación de la matriz extracelular. Esto permitirá modelar el crecimiento y desarrollo del tumor en un autómata celular tridimensional, proporcionando una representación más precisa de cómo estos factores pueden influir en el crecimiento y desarrollo del tumor.
- Desarrollar una función de transición que, a través de diversas reglas, describa la evolución tumoral durante las etapas de su desarrollo, las interacciones entre el tumor y las células normales, la influencia de las concentraciones de nutrientes como el oxígeno y VEGF, que afectan a la topología de las células tumorales, y la migración de células cancerígenas a través de los tejidos sanos.
- Simular la formación de nuevos vasos sanguíneos en respuesta a la secreción de VEGF por las células tumorales debido a la falta de oxígeno. Este estudio permitirá entender cómo el tumor puede adaptarse a las condiciones de falta de oxígeno y cómo estas adaptaciones pueden influir en la progresión y la supervivencia del tumor.
- Analizar y comparar los resultados obtenidos en la simulación con los datos y evidencias experimentales existentes en la literatura científica.
- Utilizar Unity para generar visualizaciones tridimensionales de todos los procesos que se manifiestan en el autómata celular, especificados en la función de transición, incluyendo el crecimiento y la migración de las células normales y cancerígenas.

#### **0.1.4. Aspectos novedosos**

- La utilización de un autómata celular en tres dimensiones para proporcionar una representación más precisa y detalla del tumor y su entorno.
- La formación de nuevos vasos en respuesta a la secreción de el factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF) para propocionar información valiosa sobre como el tumor puede adaptarse a las condiciones de falta de oxígeno.
- La comparación de los resultados obtenidos en la simulación con los datos y evidencias experimentales existentes para proporcionar una validación y confirmación de los resultados de la simulación.
- La implementación de un modelo híbrido que combina un autómata celular con ecuaciones de difusión para proporcionar una investigación más realista y detallada del crecimiento y desarrollo del tumor.

## **0.2. Conceptos Biológicos**

### **0.3. Celulas madres**

Las clulas madre son un tipo de clulas no especializadas que tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de clulas especializadas. Son las nicas clulas del cuerpo con la capacidad de generar nuevos tipos de clulas. Se dividen mediante un proceso de mitosis, dando lugar a

una división asimétrica, en el sentido que el resultado son dos células hijas distintas. Una de las células resultantes será una célula con las mismas propiedades que la célula de la que procede (de esta manera, la célula madre se autorrenueva) y la otra es la que adquiere esta capacidad de diferenciarse en otra célula específica [2].

Existen diferentes tipos de células madre, que se clasifican según su potencial de diferenciación:

**Células madre omnipotentes:** Son las madres de todas las células madre y se encuentran solo en la mórula, que es el conjunto de células que se da tras la unión del gameto sexual masculino y femenino [2].

**Células madre pluripotentes:** Son aquellas que tienen el potencial de diferenciarse en prácticamente cualquier tipo de célula especializada del organismo. Las embrionarias son un ejemplo de células madre pluripotentes [2].

**Células madre oligopotentes:** Son aquellas que pueden diferenciarse en muy pocos tipos de células. Un ejemplo son las células madre linfoides, que se convierten primero en linfoblastos y, después, en uno de los tres tipos de glóbulos principales: linfocitos B, linfocitos T y células Natural Killer [2].

**Células madre unipotentes:** Son aquellas que pueden diferenciarse solo en un tipo de célula concreto. Un ejemplo son las células madre musculares, que solo pueden diferenciarse en nuevas células que constituirán los músculos [2].

**Células madre adultas:** Son aquellas que no se encuentran en el embrión, sino en el individuo adulto. Su capacidad de diversificación es más limitada ya que no necesitamos fabricar tantos tipos de células distintas. Aun así, siguen encontrándose en determinados tejidos del cuerpo, siendo la médula sea el lugar más céntrico de todos [2].

**Células madre perinatales:** Son aquellas presentes en el líquido amniótico y en el cordón umbilical. Al parecer, estas células madre de más reciente descubrimiento, también podrán diferenciarse en distintos tipos de células especializadas [2].

## 0.4. Modelo Del Autómata Celular

hay que hablar del método de tiling no periódico de Wang

Nuestro espacio regular está compuesto por células normales, células cancerígenas y vasos sanguíneos

### 0.4.1. Espacio Regular

#### 0.4.1.1. Vasos Sanguíneos

Los vasos sanguíneos son esenciales para el funcionamiento del cuerpo humano y cualquier alteración en su estructura o función puede tener consecuencias graves para la salud. Es una estructura hueca y tubular que forma parte del aparato circulatorio y conduce la sangre impulsada por la acción del corazón. Los vasos sanguíneos juegan un papel crucial en el cerebro, proporcionando oxígeno, nutrientes y eliminando los desechos metabólicos. El cerebro tiene un suministro de sangre privilegiado establecido por la barrera hematoencefálica, que protege y aísla el sistema nervioso central. Un árbol binario es una estructura de datos eficaz debido a su naturaleza jerárquica y su capacidad para representar relaciones de "uno a muchos". Esta estructura de datos relaciona información de manera no lineal, y es binaria porque únicamente se desprenden dos ramas [2].

Los árboles binarios son fáciles de recorrer y ofrecen varias formas de recorrido (inorden, preorden, postorden) que pueden ser útiles para analizar y entender la estructura del vaso sanguíneo.

Además, son una estructura de datos eficiente en términos de memoria y tiempo de procesamiento, lo que los hace adecuados para representar estructuras de datos grandes y complejas. Para representar matemáticamente los vasos sanguíneos al inicio de la simulación, se establece un árbol binario aleatorio en el espacio regular del autómatas, que proporciona una estructura tridimensional que simula esta red en el cerebro.

Esta red se asemeja a la vasculatura preexistente en el tejido huésped. Las sustancias químicas que la componen incluyen oxígeno, factor de crecimiento endotelial vascular, matriz extracelular y enzimas de degradación de la matriz. Estas se calculan en función del entorno hemodinámico que se obtiene mediante el modelado acoplado del flujo sanguíneo intravascular con el flujo de líquido intersticial.

Los cambios hemodinámicos, que incluyen el diámetro y la permeabilidad de los vasos, se introducen para simular una serie de características patológicas de los vasos tumorales anormales. Estas características incluyen la dilatación de los vasos, la fuga, la angiogénesis, la regresión y el colapso.

Para el análisis topológico, las ramas de los vasos se clasifican según el sistema de Strahler ampliamente utilizado para describir el orden de las corrientes. El diámetro de los vasos se determina de acuerdo con este orden. En este sistema, se asigna el orden 1 a los segmentos de hojas. En nuestro modelo, se presentan tres órdenes para ilustrar una arquitectura de árbol de un patrón de ramificación arteriolar. El tronco principal de los árboles, con un orden 3, crece aproximadamente en dirección vertical desde el plano  $x = 100$  a  $x = 0$ , y tiene el mayor valor de diámetro de vaso. Los valores medios de diámetro y longitud capilar de diferentes órdenes del árbol vascular se presentan en la tabla 1.[artículo donde esta]

**Definición 0.1** La función  $d_E(p, q)$ , que recibe dos posiciones  $p, q \in E^3$ , se corresponde con la distancia euclidiana entre los dos puntos del espacio que ocupan dichas posiciones y se determina como

$$d_E(p, q) = \sqrt{(p_x - q_x)^2 + (p_y - q_y)^2}.$$

**Definición 0.2** Sea  $n_1, n_2$  nodos de un árbol binario. Se define segmento de vasos sanguíneos si se cumple que  $n_1$  es padre de  $n_2$  o  $n_2$  padre de  $n_1$

$$V_s(c_1, c_2) =$$

**Definición 0.3** La función  $D_s(S_v(n_1, n_2), o)$  devuelve el valor del diámetro medio correspondiente con el orden de Strahler

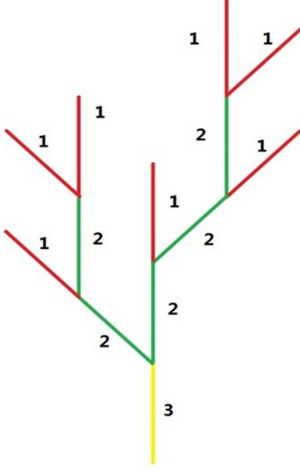
$$D_s(V_s(n_1, n_2), o) = \begin{cases} 8 & \text{si } o = 1 \\ 12 & \text{si } o = 2 \\ 16 & \text{si } o = 3 \end{cases}$$

**Definición 0.4** La función  $L_s(S_v(n_1, n_2), o)$  devuelve el tamaño medio correspondiente con el orden de Strahler

$$L_s(V_s(n_1, n_2), o) = \begin{cases} 80 & \text{si } o = 1 \\ 200 & \text{si } o = 2 \\ 320 & \text{si } o = 3 \end{cases}$$

**Definición 0.5** La función  $P_c(S_v(n_1, n_2), o)$  devuelve el valor de la presión de colapso media correspondiente con el orden de Strahler

$$P_c(V_s(n_1, n_2), o) = \begin{cases} 1,0 & \text{si } o = 1 \\ 1,5 & \text{si } o = 2 \\ 2,0 & \text{si } o = 3 \end{cases}$$



#### 0.4.1.2. Ubicación de las células

#### 0.4.1.3. Tiling no periodico de Wang con distribucion de Poisson

El tiling no periódico de Wang con distribución de disco Poisson es un método para generar una disposición de puntos en un espacio 3D que no es repetitiva y que sigue una distribución específica.

Los tiles de Wang, también conocidos como dominós de Wang, son una clase de sistemas formales que se modelan visualmente como tiles cuadrados con un color en cada lado. Un conjunto de estos tiles se selecciona y se organizan uno al lado del otro con colores coincidentes, sin rotarlos ni reflejarlos. La pregunta básica sobre un conjunto de tiles de Wang es si puede cubrir el plano o no, es decir, si se puede llenar un plano entero de esta manera. La siguiente pregunta es si esto se puede hacer en un patrón periódico 2.

Para el tiling no periodico de Wang, se combina el resultado de la indecidibilidad de Berger con la observación de Wang para mostrar que debe existir un conjunto finito de tiles de Wang que cubran el plano, pero solo de manera aperiódica. Esto es similar a un tiling de Penrose, o la disposición de átomos en un quasicristal 2. La distribución de disco Poisson es una forma de distribución de puntos que garantiza que no haya puntos más cercanos entre sí que un cierto radio mínimo. Esta distribución es útil para generar puntos aleatorios en una cuadrícula de manera uniforme.

Por lo tanto, el tiling no periodico de Wang con distribución de disco Poisson implica generar una disposición de puntos en un espacio 3D que no es repetitiva y que sigue una distribución de disco Poisson. Esto se logra generando puntos uno a la vez y verificando si cada nuevo punto está a una distancia mínima de todos los puntos existentes antes de añadirlo a la lista de puntos. Si el nuevo punto está demasiado cerca de un punto existente, se genera un nuevo punto hasta que se encuentra uno que esté a una distancia mínima de todos los puntos existentes 3.

**Definición 0.6** La funcion  $d_E(p, q)$ , que recibe dos posiciones  $p, q \in E^3$ , se corresponde con la distancia euclidiana entre los dos puntos del espacio que ocupan dichas posiciones y se determina

como

$$d_E(p, q) = (p_x - q_x)^2 + (p_y - q_y)^2.$$

**Definición 0.7** Un punto que pertenece al conjunto de puntos que cumplen con el tiling no periodico Un punto aleatorio con distribucion de disco de Poisso cumple

$$d_E(p, q) = (p_x - q_x)^2 + (p_y - q_y)^2.$$

#### 0.4.1.4. Implementación Del Tiling no periodico

---

**Algoritmo 1:** GeneratePoissonDiskPoints

---

**Data:** *amount*

**Result:** *pointDiskPoints*

```
1: pointDiskPoints = {};  
2: for  $i = 0, 1, \dots, amount - 1$  do  
3:   point = GenerateRandomPoint(radius, width, weight, depth);  
4:   while IsTooClose(point, pointDiskPoint) do  
5:     point = GenerateRandomPoint(radius, width, weight, depth);  
6:   poissonDiskPoints.Add(point);  
7: return poissonDiskPoints;
```

---

Datos de entrada: La cantidad de posiciones a generar.

Línea 1: Declaración e inicialización de la lista de posiciones aleatorias. Líneas 2-6: Se ejecuta un bucle for desde 0 hasta la cantidad de posiciones a generar. En cada iteración, se genera un punto aleatorio utilizando el método GenerateRandomPoint (línea 3).

Luego, se verifica que el nuevo punto no esté demasiado cerca de los puntos ya generados. Si el nuevo punto está demasiado cerca, se genera otro punto aleatorio hasta que se cumpla la condición (líneas 4-5).

Si se cumple la condición, se añade el punto a la lista de puntos (línea 6). Línea 7: Retorno de la lista de posiciones.

---

**Algoritmo 2:** GenerateRandomPoint

---

**Data:** *radius, width, height, depth*

**Result:** *Pos*

```
1:  $x = random.Next(0, height/2) * radius * 2 - radius$ ;  
2:  $y = random.Next(0, width/2) * radius * 2 - radius$ ;  
3:  $z = random.Next(0, depth/2) * radius * 2 - radius$ ;  
4: return Pos( $x, y, z$ )
```

---

Datos de entrada: radius: el radio de distancia, width: limite del eje de las x, height: limite del eje de las y, depth: limite del eje de las z. Líneas (1-3): Se genera un número aleatorio por cada eje entre 0 y el limite del eje correspondiente entre 2 \* el radio de distancia \* 2 menos el radio. Línea (4): Retorna la nueva posicion.

Datos de entrada: point: es el punto generado, points: lista de puntos generados hasta el momento. Lineas(1-4): Se realiza un bucle for por cada punto de la lista de posiciones generadas.



---

**Algoritmo 3:** IsTooClose

---

**Data:** *point, points***Result:** *bool*

```
1: for Pos pos in points do
2:   distance = EuclideanDistance(point, pos);
3:   if distance < radius then
4:     return true;
5: return false;
```

---

Luego se halla la distancia euclidiana entre el punto actual en el ciclo y el punto de entrada (línea 2). Se comprueba si la distancia obtenida es menor que el radio, si se cumple se retorna true (línea 4), es decir el punto se encuentra demasiado cerca de otro punto que ya existe. Línea (5): Si el nuevo punto no se encuentra a menos de un radio de distancia de las posiciones existentes, se retorna false.

Este algoritmo se realiza por cada tipo de célula normal. Los tipos de célula normal son : célula astrocito, célula neuronal y célula madre. Para determinar la cantidad de células normales que se deben generar en un tablero tridimensional, se considera el porcentaje de células que se desean seleccionar del total de células que existen en el tablero. Esto se realiza multiplicando el total de células por el número que representa el porcentaje deseado. El resultado obtenido se divide entre 3, ya que representa la cantidad de tipos de células normales que existen.

#### 0.4.2. Matriz Extracelular

##### ESTE TEXTO HABRA QUE MODIFICARLO

La matriz extracelular (MEC) es una red tridimensional que abarca todos los órganos, tejidos y células del organismo. Esta matriz cumple una función de filtro biofísico, proporcionando protección, nutrición e innervación celular, y sirve como sustrato para la respuesta inmune, angiogénesis, fibrosis y regeneración tisular. Además, la MEC actúa como un canal para la transmisión de fuerzas mecánicas a la membrana basal, que a través de las integrinas soporta el sistema de tensegridad y activa los mecanismos epigenéticos celulares.

Cuando se altera la MEC, se pierde su función de filtro eficaz, nutrición, eliminación, denervación celular, y se pierde la capacidad de regeneración y cicatrización. También se altera la transmisión mecánica o mecanotransducción. Además, se pierde el sustrato para una correcta respuesta inmune ante agentes infecciosos, tumorales y tóxicos.

En nuestro automata celular, la matriz extracelular (MEC) es simulada a través de ecuaciones que describen su comportamiento y dinámica. En un modelo de este tipo, la MEC puede ser visualizada como una red tridimensional de elementos de tensión y deformación, los cuales pueden ser modelados utilizando ecuaciones de elasticidad y deformación.

Estas ecuaciones representan cómo la MEC responde a las fuerzas mecánicas aplicadas. Los elementos de la MEC pueden estar conectados entre sí a través de nodos, los cuales representan los sitios de unión entre las células y la MEC. Los nodos pueden estar conectados a las células a través de interacciones de fuerza que representan las fuerzas de adhesión y de tensión en la MEC.

Además, la MEC actúa como un canal para la transmisión de fuerzas mecánicas a la membrana basal, la cual a través de las integrinas soporta el sistema de tensegridad y activa los mecanismos epigenéticos celulares. Esto puede ser representado en el automata celular a través de ecuaciones que describen la transmisión de fuerzas mecánicas a través de las integrinas y cómo esto afecta a las

clulas.

Para describir el microambiente tumoral, introducimos una densidad de matriz extracelular  $E$ , que representa la concentracin de macromolculas de la matriz extracelular no difusibles, como fibronectina, colgeno, elastina y laminina, entre otras. Adems, como se indic previamente, rastreamos la densidad  $E_0$  de la matriz extracelular original y la densidad  $B_0$  de los vasos sanguneos preexistentes para evaluar el nivel de absorcin y suministro de oxgeno en el microambiente.

En nuestro automata la matrix celular se representa a traves de su densidad, a traves de la siguiente definicion:

**Definición 0.8** *La ecuacion que describe las interacciones entre las clulas tumorales y las clulas endoteliales en la densidad de la matriz extracelular es:*

$$\frac{dC_m(c,t)}{dt} = -\delta C_m(c,t)C_f(c,t)$$

donde  $\delta$  es el valor de densidad constante de una celula

### 0.4.3. Degradacion de la matriz

ESTO HAY QUE MODIFICARLO TAMBIEN Las clulas tumorales utilizan enzimas proteoliticas para degradar la matriz extracelular (MEC) y permitir su migracion a traves del tejido huesped. Entre estas enzimas se encuentran las metaloproteasas de matriz y los activadores del plasmingeno, como la uroquinasa, que degradan la MEC, proporcionando espacio para las clulas y mejorando la union de las clulas a las macromolculas de la MEC. Esto permite a las clulas ejercer fuerzas de traccion para moverse a traves de la MEC. Adems, las clulas tumorales remodelan la MEC secretando macromolculas de matriz insolubles y posiblemente reorientandolas.

Durante la respuesta angiognica de la vasculatura del huesped, se produce una cascada molecular similar cuando los factores de angiogenesis tumoral (TAF) y las macromolculas de la ECM (como la fibronectina, el colageno y la laminina) se unen a receptores de membrana especificos en las clulas endoteliales y activan la maquinaria migratoria de las clulas. Esto conduce a una remodelacion de la ECM similar a la descrita anteriormente para las clulas tumorales. No consideraremos el efecto de la remodelacion orientativa en este modelo.

Para el degrado de la MEC, asumimos que  $M$  es la concentracin de MDE adimensional,  $D_M = D$   $M$  es el coeficiente de difusin (se supone constante),  $METROpinchar$  y  $METROprimavera$  pinchar son las tasas adimensionales de produccin de MDE por parte de las clulas tumorales viables (  $V = P - H$  ) y las clulas endoteliales de la punta del brote, respectivamente.  $M_s$ ,  $METROdecadencia$  es la tasa de decadencia (se supone que el MDE no se agota como resultado de la interaccin con el ECM). Finalmente,  $1$  puntas de brotes es la funcin caracterstica de las puntas de brotes. En particular,  $1$  puntas de brotes son las funciones caractersticas de las puntas de brotes

El tumor interacta con el microambiente en respuesta a los nutrientes suministrados por la vasculatura preexistente y la neovasculatura, como se ilustra en la ecuacin 1. Este proceso implica la remodelacin de la matriz extracelular (ECM) localmente a travs de la secrecin de macromolculas tanto de matriz de degrado (MDE) como de ECM y una respuesta heterognea a la presin y los gradientes de adhesin de la ECM. Para que las clulas tumorales se muevan a travs de la matriz porosa, deben superar la adhesin de la matriz celular. Sin embargo, en los experimentos, se observa que la velocidad de migracin mxima depende del nivel de expresin de las integrinas y, por lo tanto, se predice una dependencia no monotona de la velocidad de migracin celular sobre la expresin de integrinas y los gradientes de adhesin en la ECM. Aunque

no modelamos la expresin de integrinas directamente, consideramos este efecto haciendo que el coeficiente de haptotaxis sea una funcin no montona de E.

#### COPIA Y PEGA

A medida que se desacelera el crecimiento del tumor, la degradacin de la ECM se vuelve ms pronunciada. En realidad, esto provoca una competencia entre dos efectos: el movimiento inducido por la presin, que se vuelve ms efectivo ya que la movilidad aumenta cuando la ECM disminuye, y la haptotaxis que tiende a inhibir el crecimiento del tumor hacia la ECM menos densa fuera del tumor (recuerde que la haptotaxis induce movimiento ascendente en gradientes de ECM). Adems, el MDE tambin degrada los vasos preexistentes, lo que da como resultado una reduccin en el suministro de oxgeno. Como resultado de la haptotaxis y la reduccin del suministro de oxgeno, el tumor en realidad se contrae ligeramente despues de alcanzar un radio mximo de aproximadamente 0,64 mm, verFig. 3.

**Definición 0.9** *La ecuacion que describe las interacciones entre las celulas tumorales y las celulas endoteliales en la degradacion de la matriz es:*

$$\frac{dC_m(c,t)}{dt} = D_m \nabla^2 C_m + \mu_T TC(c,t) + \mu_E EC(c,t) - \lambda C_m$$

*Los terminos  $TC(c,t)$  y  $EC(c,t)$  representan una celula tumoral y una celula endotelial ubicada en una posicion de nodo  $(i,j,k)$ . Sus valores son 1 si una celda esta presente o 0 si no lo esta.  $D_m$  es el coeficiente de difusion MDE y  $\mu_T$ ,  $\mu_E$ , son el valor de degradacion constante de una celula tumoral y endotelial respectivamente.*

#### 0.4.4. Difusion de nutrientes

Durante la fase prevascular de la carcinogenesis, el tumor an no ha desarrollado su propia vasculatura, por lo que los nutrientes deben ser transportados desde los vasos sanguneos circundantes hasta el tumor. Los productos de desecho metabolicos de las clulas cancerosas tambien se difunden en el tejido y son eliminados cuando llegan a un vaso sanguneo. El metabolismo de las clulas cancerosas incluye una variedad de sustancias quimicas necesarias para el mantenimiento y la divisin celular, pero se sabe que las concentraciones de oxgeno y glucosa limitan el crecimiento del tumor. Por lo tanto, en el modelo, incorporaremos estos dos campos, as como un campo para la concentracin de iones de hidrgeno. Una simplificacin adicional de los campos quimicos es que no consideramos la descomposicin de los nutrientes e incluimos la produccin de oxgeno y glucosa en las condiciones de contorno aplicando condiciones de contorno de Dirichlet con funciones constantes. Estas condiciones lmite pretenden imitar una situacin en la que el tejido est rodeado de vasos sanguneos, con concentraciones constantes de nutrientes e iones de hidrgeno, que suministran nutrientes al tumor y eliminan los iones de hidrgeno del tejido. Esto da a las ecuaciones que describen los campos una forma simple, similar a las de los modelos de Patel et al. (2001) y Ferreira et al. (2002). La evolucin temporal de los campos de oxgeno (2), glucosa (3) e iones de hidrgeno (4) se rige por el siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales parciales.

#### CAMBIAR EL SIGUIENTE TEXTO QUE ES COPIA Y PEGA

Como se describi anteriormente, las transiciones entre diferentes fenotipos (p. ej., clulas tumorales proliferativas, hipxicas y necrticas, y clulas endoteliales de punta, tallo y falange) dependen de las concentraciones de nutrientes y VEGF disponibles en el microambiente, y [VEGF], respectivamente. La dispersin de estas dos concentraciones se modela a escala de tejido, ya que se consideran campos heterogneos que pueden difundirse libremente por todo el dominio.

#### 0.4.4.1. Concentracion de Oxigeno

El oxígeno presente en el entorno microscópico del tumor es suministrado a través de los vasos sanguíneos preexistentes. Esto ocurre en un contexto donde se desarrolla un tumor en un tejido que está rodeado por vasos sanguíneos. Para rastrear los campos de concentración de oxígeno, cada punto de la cuadrícula tiene la concentración de cada campo en ese punto en el espacio. Los campos de concentración son gobernados por ecuaciones diferenciales parciales que explican cómo se producen, consumen, degradan y se difunden las sustancias químicas.

##### COPIA Y PEGA

El oxígeno se difunde solo una distancia corta (aproximadamente 0,2 mm) desde el vaso principal, como se puede observar en la figura. Sin embargo, la vasculatura preexistente (que produce una concentración de oxígeno de fondo de aproximadamente 0,4) proporciona suficiente oxígeno para que el tumor crezca.

Se consideraron cinco materiales en el ambiente (Oxígeno, Glucosa, TGF?, VEGF y TNF?). La concentración (C) de cada material se identifica dentro de cada uno de los puntos de la cuadrícula ambiental. El medio ambiente difunde el material mediante la ecuación de difusión de PDE en función de su fuente (S), absorción (U) y desperdicio (W). En este modelo, la función de las células endoteliales es la producción de oxígeno, glucosa (que es consumida por las células cancerosas/sanas) y el consumo (o absorción) de VEGF. La función de las células cancerosas/sanas es la producción de VEGF (que es consumido por las células endoteliales), TGF? y TNF? (que se consume a escala mesoscópica según las ecuaciones del Apéndice S1 y el Apéndice S2).

**Definición 0.10** *Se define la función  $S_{oxy}(c, t)$  como la fuente de oxígeno y satisface la siguiente ecuación:*

$$S_{oxy}(c, t) = \{ 2\pi * R(c, t) * P_{e_{oxy}} * (\rho_{oxy}(c, t) - C_{oxy}(c, t))$$

**Definición 0.11** *Se define la función  $R(c, t)$  como el valor del radio del vaso y cumple:*

$$R(c, t) = \begin{cases} r_{cap} & \text{si el capilar pasa a través de la célula} \\ 0 & \text{si no pasa ningún vaso a través de la célula} \end{cases}$$

**Definición 0.12** *Se define la función  $\rho_{oxy}(c, t)$  como el valor del radio del vaso y cumple:*

$$\rho_{oxy}(c, t) = \begin{cases} c_{oxy}^{cap} & \text{si el capilar pasa a través de la célula} \\ 0 & \text{si no pasa ningún vaso a través de la célula} \end{cases}$$

**Definición 0.13** *Se define la función  $U_{oxy}(c, t)$  como la absorción de oxígeno de las células del automata y satisface la siguiente ecuación:*

$$U_{oxy}(c, t) = \{ \zeta_{oxy}(c, t) * C_{oxy}(c, t)$$

**Definición 0.14** *Se define la función  $\zeta_{oxy}(c, t)$  como la absorción de oxígeno de cada tipo de célula del automata y satisface la siguiente ecuación:*

$$\zeta_{oxy}(c, t) = \begin{cases} \beta & \text{si } s(c, t) = 4 \\ \frac{\beta}{2} & \text{si } s(c, t) = 7 \\ \frac{\beta}{6} & \text{si } s(c, t) = 5 \\ \frac{\beta}{8} & \text{si } s(c, t) = 6 \\ \alpha_n & \text{si } s(c, t) = 0 \vee s(c, t) = 1 \vee s(c, t) = 2 \\ 0 & \text{si } s(c, t) = 11 \end{cases}$$

**Definición 0.15** Se define la funcion  $\Delta C_{oxy}(c, t)$  que satisface la siguiente ecuacion:

$$\Delta C_{oxy}(c, t) = \left\{ \left( \sum_{\forall c' \in N(c)}^{26} C_{oxy}(c', t) \right) - 26 * C_{oxy}(c, t) \right\}$$

**Definición 0.16** Teniendo en cuenta las definiciones anteriores se describe la ecuacion de concentracion de oxigeno  $C_{oxy}(c, t)$  en la siguiente expresion:

$$C_{oxy}(c, t + 1) = C_{oxy}(c, t) + \frac{D_{oxy} * \Delta t}{\Delta S^2} (\Delta C_{oxy}(c, t)) - U_{oxy}(c, t) + S_{oxy}(c, t)$$

donde  $D_{oxy}$  es el coeficiente de difusion de oxigeno;  $\Delta t$  el tiempo y  $\Delta S$  el tamanno del espacio regular.

#### 0.4.5. Función de Vecindad

La función de vecindad en un autmata celular define el conjunto de celdas que se consideran adyacentes a una celda dada, as como su posicin relativa en relacin con ella. Este concepto es fundamental en la dinmica de los autmatas celulares, ya que cada celda en un autmata celular interacta con sus vecinos en cada paso de tiempo para determinar su nuevo estado, es decir:

**Definición 0.17** Sea  $N = (n_1, n_2, \dots, n_m)$  un vector de vecindad  $d$ -dimensional. Para cualquier  $n \in Z_d$  denotamos

$$N(n) = (n + n_1, n + n_2, \dots, n + n_m),$$

y para cualquier  $K \in Z_d$  denotamos

$$N(K) = \{n + n_i | n \in K, i = 1, 2, \dots, m\}.$$

donde  $N(n)$  es la secuencia ordenada de los vecinos de la celda  $n$ , mientras que  $N(K)$  es el conjunto desordenado de vecinos de las celdas en  $K$ .

Para representar las vecindades a menudo se utilizan las vecindades de Von Neumann y Moore. En nuestro automata utilizaremos la vecindad de Moore.

La vecindad de Moore en un autómatas celular de tres dimensiones se extiende a las celdas que rodean a una celda central en un enrejado cúbico tridimensional. En comparación con la

vecindad de Moore bidimensional, que abarca las ocho celdas que rodean a una celda central en un enrejado cuadrado, la vecindad de Moore en 3d incluye las 26 celdas que rodean a una celda central.

En términos mas técnicos, si consideramos a la celda central como

$(x, y, z)$ , en la vecindad se incluiría a todas las celdas

$(i, j, k)$  tal que  $-1 \leq i, j, k \leq 1$  y  $(i, j, k) \neq (0, 0, 0)$ .

**Definición 0.18** Sea  $M_r^3$  todos los

$$(k_1, k_2, \dots, k_d) \in Z^d \text{ donde } |k_i| \leq r \text{ para todo } i = 1, 2, \dots, d$$

de vecindad de radio- $r$ .

Contiene  $(2r + 1)^d$  elementos.

PONER FOTO DE LA VECINDAD DE MOORE

Izquierda: Division Celular - La celula cancerigena A esta fisicamente conectada con la celula normal B. En el siguiente instante de tiempo, la celula A se divide, dando lugar a la celula cancerigena que toma la posicion de B, desplazandola.

Centro: Migracion - La celula cancerigena A adquiere una mutacion que le proporciona movilidad y la capacidad de migrar a traves del tejido circundante, lo que le permite ocupar la posicion de la celula normal B. En el siguiente instante de tiempo, A se mueve de su posicion, migra hacia B y desplaza a esta ultima, ocupando entonces la posicion de A

Derecha: Contaminacion - La celula cancerigena A esta conectda a la celula normal B. En el siguiente instante de tiempo, la celula A contamina a la celula B, dando lugar a que la celula B cambie su comprtamiento y se convierta en una celula tumoral.

**Definición 0.19** El conjunto de celula  $L$  se define a partir del conjunto de puntos del espacio tridimensional como se muestra a continuacion:

$$L = E^3$$

#### 0.4.6. Conjunto de Estados

El conjunto de estados es una parte fundamental de un autmata celular, ya que determina la complejidad y la capacidad de generar patrones complejos del mismo. Adems, el conjunto de estados tambien puede influir en la dinmica del autmata, ya que las reglas de transicin que determinan cmo cambia el estado de cada clula en cada paso de tiempo pueden depender del conjunto de estados. El conjunto de estados se refiere al nmero de posibles estados que puede tener cada clula en el espacio regular. Este conjunto de estados puede ser finito o infinito, y cada estado puede ser representado de diferentes maneras, como nmeros, colores o smbolos. Se conoce que el cerebro es el organo mas grande y complejo del cuerpo humano. En este se encuentra diferentes variedades de celulas y estructuras. Las clulas cerebrales son el principal componente del cerebro. Estas clulas, que incluyen neuronas, glia y clulas endocrinas, trabajan juntas para transmitir informacin a travs de una red de conexiones neuronales. Las neuronas son las clulas que transmiten informacin a travs de seales elctricas y quimicas, mientras que las clulas de la glia proporcionan soporte a las neuronas y ayudan a mantener el entorno adecuado para su funcionamiento. Adems de las clulas cerebrales, el cerebro tambien contiene vasos sanguneos, que transportan sangre y nutrientes a las clulas cerebrales y recogen los desechos metabolicos. Los vasos sanguneos del cerebro son esenciales para la salud cerebral, ya que no solo suministran sangre al cerebro, sino que tambien pueden afectar la funcin cerebral y la salud general. Los vasos

sanguíneos están compuestos por células endoteliales. Las células endoteliales son una línea de defensa clave en nuestro cuerpo. Son las células que recubren los vasos sanguíneos y proporcionan una barrera física entre la sangre y los tejidos circundantes. Teniendo en cuenta lo anterior podemos definir que un punto  $p$  que pertenece al espacio regular puede tener uno de los siguientes estados en un instante de tiempo  $t$ .

**Definición 0.20** Sea un punto  $p \in E^3$  y un instante de tiempo  $t$  del automata. Se define entonces la función  $s(p, t)$  que devuelve el estado del punto  $p$  en el instante de tiempo  $t$ :

$$s : E^3 \times N \rightarrow Epsilon,$$

$$s(p, t) = e_i$$

donde  $e_i$  es un estado cualquiera del conjunto de estados  $Epsilon$ , es decir,  $e_i \in Epsilon$ , para todo  $i \in 0, \dots, |Epsilon|$

- $s(p, t) = 0$  : El punto  $p$  representa una célula madre en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 1$  : El punto  $p$  representan una célula astrocito en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 2$  : El punto  $p$  representa una célula neuronal en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 3$  : El punto  $p$  representa una célula tumoral madre en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 4$  : El punto  $p$  representa una célula tumoral proliferativa en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 5$  : El punto  $p$  representa una célula tumoral inactiva en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 6$  : El punto  $p$  representa una célula tumoral necrótica en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 7$  : El punto  $p$  representa una célula tumoral migratoria en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 8$  : El punto  $p$  representa una célula endotelial en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 9$  : El punto  $p$  representa un vaso sanguíneo en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 10$  : El punto  $p$  representa un vaso sanguíneo tumoral en un instante de tiempo  $t$ .
- $s(p, t) = 11$  : El punto  $p$  representa una celda vacía en la matrix extracelular en un instante de tiempo  $t$ .

### 0.4.7. Función de Transición

La función de transición en un autmata celular es una regla que determina cómo cambia el estado de una célula en función del estado de sus vecinos en el paso de tiempo siguiente. Esta función es esencial para el funcionamiento de un autómata celular, ya que define la lógica y las reglas que rigen cómo evoluciona el sistema a lo largo del tiempo. En un autómata celular, cada célula en la cuadrícula tiene un estado asignado en un paso de tiempo dado. En el paso de tiempo siguiente, la función de transición se aplica a cada célula y a sus vecinos para determinar el nuevo estado de la célula. La función de transición toma como argumentos los valores de la célula en cuestión y los valores de sus vecinos, y regresa el nuevo valor que la célula tendrá en la siguiente etapa de tiempo. Por ejemplo, en el famoso autómata celular conocido como "Juego de la Vida", la función de transición para una célula viva es la siguiente: si tiene menos de dos vecinos vivos, o más de tres vecinos vivos, la célula muere. Si tiene exactamente tres vecinos vivos, la célula se convierte en viva. Esta función de transición es aplicada a cada célula en la cuadrícula en cada paso de tiempo, lo que resulta en un patrón de células vivas y muertas que evoluciona a lo largo del tiempo. En un autmata celular, la configuracin global y la configuracin local son dos conceptos que se utilizan para describir el estado del sistema en un momento dado.

**Definición 0.21** Una configuracion global del automata  $S(n)$  es un vector que contiene los valores de estado de todas las celulas del conjunto de puntos en el espacio  $P$  en el instante de tiempo  $t$ :

$$S(t) = (s(v_1, t), s(v_2, t), \dots, s(v_{|P|}, t)), S(n) = (s(v_i, t)_{v_i \in P})$$

**Definición 0.22** Sea  $d$  un entero positivo. Un espacio celular  $d$ -dimensional se llama  $Z_d$ . Los elementos de  $Z_d$  son celulas. Sea  $S$  un conjunto de estados finito. Los elementos de  $S$  se llaman estados. Una configuracion de un automata celular  $d$ -dimensional con un conjunto de estados  $S$  es una funcion:

$c : Z_d \rightarrow S$  que asigna un estado a cada celda. El estado de la celdad  $n \in Z_d$  es  $c(n)$ .

El conjunto de todas las configuraciones es  $S_{Z_d}$

**Definición 0.23** Un vector de vecindad  $d$ -dimensional (de tamaño  $m$ ) es una tupla:  $N = (n_1, n_2, \dots, n_m)$  donde cada  $n \in Z_d$  y  $n_i \neq n_j$  para todo  $i \neq j$ . Los elementos  $n_i$  especifican las ubicaciones reltivas de los vecinos de cada celda: La celda  $n \in Z_d$  tiene  $m$  vecinos  $n + n_i$  para  $i = 1, 2, \dots, m$ .

**Definición 0.24** La regla de actualizacion local de un AC don el conjunto de estados  $S$  y el tamaño  $m$  de vecindad es una funcion:

$f : S_m \rightarrow S$  que especifica el nuevo estadod de cada celda en funcion de los estados antiguos de sus vecinos. Si los vecinos de una celda tienen los estados  $s_1, s_2, \dots, s_m$  entonces el nuevo estado de la celda es  $f(s_1, s_2, \dots, s_m)$

En los automata celulares, todas las celulas utilizan la misma regla y la regla se aplica en todas las celulas simultaneamente. Esto provoca un cambio global en la configuracion: La configuracion  $c$  es cambiadaa por la configuracion  $c'$  para todo  $n \in Z_d$

$$c'(n) = f[c(n + n_1), c(n + n_2), \dots, c(n + n_m)]$$

**Definición 0.25** Funcion de transicion global: La transformacion de  $c \rightarrow c'$  es una funcion:  $G : S_{Z_d} \rightarrow S_{Z_d}$  La funcion  $G$  es el principal objeto de estudio.



Normalmente, la funcion  $G$  se itera, es decir, se aplica repetidamente, lo que produce una evolucion en el tiempo  
 $c \rightarrow G(c) \rightarrow G^2(c) \rightarrow G^3(c) \rightarrow \dots$  del sistema.  $c$  es la configuracion inicial de la evolucion, y la secuencia  
 $orb(c) = c, G(c), G^2(c), G^3(c), \dots$  es la orbita de  $c$

**Definición 0.26** Una configuracion local del automata  $S(v, n)$  es un vector que contiene los valores de estado de un subconjunto ordenado de celulas de conjunto del conjunto  $V(G)$  en el instante de tiempo  $n$ .

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

**Definición 0.27** La funcion  $R(S(c, t))$  que recibe una configuracion local  $S(v, n)$  centrada en un vertice  $v$  en el instante de tiempo  $t$  y devuelve el estado del vertice  $v$  en el siguiente instante de tiempo  $t + 1$  se denomina funcion de transicion local.

$$R : \varepsilon^{|N|} \rightarrow \varepsilon$$

$$R(S(v, n)) \left\{ \begin{array}{ll} e_1 & \text{con probabilidad } p(S(v, n) \rightarrow e_1) \\ e_2 & \text{con probabilidad } p(S(v, n) \rightarrow e_2) \\ \vdots & \\ \cdot & \\ e_{|\varepsilon|} & \text{con probabilidad } p(S(v, n) \rightarrow e_{|\varepsilon|}) \end{array} \right.$$

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

$$p : \varepsilon^{|N|} \times \varepsilon \rightarrow [0, 1],$$

#### 0.4.8. Reglas de la conservacion de las celulas normales

Las reglas iniciales estan vinculadas al comportamiento de las celulas normales dentro del conjunto de estados del automata. Segun la hipotesis V sobre la invariancia de las celulas normales y celulas tumorales necroticas, estas permanecen inalteradas en el tiempo. Esto significa que, a menos que exista la presencia de celulas cancerigenas en las inmediaciones de alguna celula normal, las celulas normales del automata mantienen el estado inicial asignado al modelo antes de su ejecucion. . Segun la hipotesis IX sobre el proceso de crecimiento se establece que una posicion ocupada por una celula tumoral necrotica permanece ocupada por esta los restantes instantes de tiempo.

\*\*\*\*ESTO HAY QUE CAMBIARLO PARA QUE NO SEA IGUAL A LA TESIS DE DARIEN\*\*\*\*

**Definición 0.28** La funcion  $N_{\varepsilon'}^t(S(p, t))$ , que recibe una configuracion local  $S(p, t)$  en el instante de tiempo  $t$  centrada en una celula  $p$ , devuelve la cantidad de celulas presentes en la vecindad de dicha configuracion local cuyos estados esten contenido en el subconjunto de estados  $\varepsilon' = e_1, e_2, \dots, e_{|\varepsilon'|}$  subconjunto de  $E$

$$N_{\varepsilon'}^t(S(p, t)) = \text{AQUI HAY QUE PONER LA SUMATORIA DE TODOS LOS VECINOS}$$

**Definición 0.29** La funcion  $B(s(w, t), e)$  devuelve el valor 1 si la celula  $w$  posee el estado  $e$ , 0 en caso contrario. Formalmente se define como:

$$B(s(w, t), e) = 1 \text{ si } s(w, t) = e \text{ 0 en caso contrario}$$

**Definición 0.30** Sea la funcion  $N(c)$ , que recibe una celula  $c$  del espacio regular del automata. Esta devuelve la cantidad de vecinos que tiene la celula segun su posicion, es decir:

#### FUNCION DEL NUMERO DE VECINOS DE UNA CELULA $C$

En el caso que el conjunto  $\varepsilon'$  aparezca en el subindice de la funcion  $N_{\varepsilon'}^{tt}(S(p, t))$  representado por un solo estado se asume que  $\varepsilon'$  contiene a ese unico estado. Finalmente, la funcion de transicion local se define a continuacion:

#### AQUI PONER LA FUNCION DE LA TRANSICION LOCAL PARA EL CASO CELULA NORMALES

Las reglas iniciales se refieren a la dinamica de las celulas normales y necroticas en el conjunto de estados del automata. Segun la hipotesis V, las celulas normales permanecen inalteradas a lo largo del tiempo, a menos que estan en presencia de celulas cancerigenas que puedan desplazarlas. En este caso, estas clulas normales mantendran su estado inicial asignado en el momento de la simulacion. Por otro lado, una celula tumoral necrotica mantendra su estado indefinidamente, como se indica en la condicion  $s(p, t) = 5$ .

#### 0.4.9. Reglas del crecimiento tumoral

Las reglas que se describen en esta seccion estan relacionadas con el comportamiento de las celulas cancerigenas que forman una masa tumoral. Este comportamiento se determina a partir de un conjunto de suposiciones que definen la naturaleza macroscopica del tumor, asi como las interacciones entre las celulas cancerigenas y las celulas normales del tejido.

De acuerdo con las hipotesis I y II, el desarrollo tumoral se divide en etapas avascular y vascular, cada una de las cuales manifiesta comportamientos caracteristicos relacionados con la expresion de las mutaciones representativas del cancer. El crecimiento de un tumor solido se describe en dos fases principales: la fase avascular y la fase vascular.

En la fase avascular, el tumor crece de manera lenta y lineal, sin la capacidad de formar una red vascular propia. Este tipo de tumor es pequeno y limitado en tamao, con un diametro que no supera los 1 mm. Durante esta etapa, las clulas tumorales crecen en nodos pequennos y claramente visibles, pero no se conectan con la red vascular del husped 1.

En contraste, la fase vascular del tumor se caracteriza por la aparicion de una red vascular propia. Este tipo de tumor crece rapidamente despues de la vascularizacion, expandiendose a un tamanno mucho mayor dentro de un corto periodo de tiempo. Una vez que las celulas tumorales se conectan con la red vascular del huesped, pueden crecer muy rapidamente para inundar el espacio circundante 1.

Es importante destacar que la transicion de la fase avascular a la fase vascular es un indicador de la progresion del tumor, y puede ser un factor importante en la determinacion del pronostico del paciente. Ademas, la fase vascular del tumor puede estar asociada con enfermedades de coagulacion sanguinea graves, lo que hace que el diagnostico correcto sea critico 5. El glioblastoma multiforme (GBM) es un tipo de tumor cerebral agresivo que se desarrolla a partir de una celula cerebral llamada celula glial. Este tumor se caracteriza por su crecimiento rapido y su capacidad para infiltrar los tejidos circundantes, lo que puede causar una variedad de sntomas neuropsiquiatricos 1.

En la etapa inicial, el GBM es un tumor avascular, lo que significa que no tiene una red vascular propia. En esta etapa, el tumor crece de manera lenta y lineal, y se limita a un area

pequena. A medida que el tumor crece, puede comenzar a invadir el tejido circundante, lo que puede llevar a la formacion de una masa salida 1.

A medida que el tumor crece, puede comenzar a formar una red vascular propia, lo que se conoce como la etapa vascular del tumor. En esta etapa, el tumor puede crecer rapidamente y expandirse a un tamanno mucho mayor. La formacion de una red vascular propia permite al tumor crecer mas rapidamente y expandirse a un tamanno mucho mayor 1.

El entorno microscopico y macroscopico del GBM es un factor importante en su progresion. El entorno microscopico del tumor, conocido como el microambiente tumoral (TME), consiste en distintos componentes celulares, incluidas celulas inmunitarias, y no celulares dentro y alrededor del tumor. El TME puede influir en la evolucion tumoral, afectando la evolucion del tumor y, en consecuencia, los resultados del paciente 3.

### QUIZAS UNA TABLA DE COMPARACION ENTRE LA ETAPA AVASCULAR Y VASCULAR A LO MEJOR IGUAL QUE DARIEN PONER EL CICLIO DE VIDA DEL CANCER HABLAR DEL CRECIMIENTO LOGISTICO

En esta seccion, se detalla el procedimiento que se sigue para establecer las reglas que reproducen el crecimiento de un tumor en ambas etapas. El cambio entre las etapas avascular y vascular en un tumor ocurre cuando la poblacion celular alcanza cierto punto o cuando el factor de crecimiento endotelial supera un umbral debido a la falta de oxigeno en el tumor.

### CAMBIAR LOS SIGUIENTES TEXTOS QUE SON LITERAL COPIA Y PEGA

Como se ha mencionado previamente, la vascularizacin de un tumor es un factor distintivo en su desarrollo, ya que la difusin de nutrientes limita el crecimiento del tumor a un cierto limite. Es el suministro de nutrientes nuevo que proviene de la neovascularura la que permite que el tumor contine su crecimiento ms all de dicho limite.

De acuerdo con la hipotesis VIII sobre el desarrollo tumoral en funcion de la poblacion, el modelo asume que la dinamica de un tumor sigue la funcion de crecimiento logistico de Verhulst [36], que se presenta a continuacion:

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

cuando  $t = 0$ ,  $P(t = 0) = P_0$ .

La poblacion cambia con el tiempo, y este cambio esta influenciado por un factor de crecimiento ( $r$ ), la poblacion actual ( $P$ ) y un valor ( $K$ ) que representa la capacidad de carga del entorno, es decir, la cantidad maxima de individuos que el entorno puede soportar.

La angiogenesis puede entenderse como un aumento en la capacidad de carga del entorno ( $K$ ) o como un incremento en la tasa de proliferacin celular debido a que la neovascularura proporciona un metodo de suministro ms eficiente que la difusin de nutrientes. Por lo tanto, la dinamica global del crecimiento se describe con dos expresiones: una para la etapa avascular y otra para la etapa vascular, ambas con sus parametros especificos. Como resultado del analisis anterior, se propone la siguiente hipotesis

**HIPOTESIS:** Se asume que la neovascularura que crece en el interior de un tumor producto de la angiogenesis produce un aumento en la capacidad de carga del entorno y en el ritmo de proliferacion del propio tumor.

Segun las reglas sobre la conservacion del estado de las celulas normales del automata (3.23), estas clulas no cambian de estado a menos que estan en presencia de celulas cancergenas de algun

tumor. Esto implica que la regla del crecimiento tumoral puede definirse a partir de esta condicion, es decir, las celulas normales tienen una probabilidad de ser desplazadas de su posicion si se encuentran cerca de una o varias clulas cancerigenas pertenecientes a uno o varios tumores, o en terminos de la funcion  $Nn3(S(v,n)) \geq 0$ . Por lo tanto, las reglas se definen de la siguiente manera:

$$s(c, t + 1) = R(S(c, t)) = \begin{cases} V_a(S(c, t)) & \text{si } s(c, t) = 1 \wedge N_4^t(S(c, t)) > 0 \\ V_a(S(c, t)) & \text{si } s(c, t) = 2 \wedge N_4^t(S(c, t)) > 0 \end{cases}$$

donde  $V_a(S(p, t) \in i, 4)$  con  $i \in 1, 2$  son variables aleatorias con la siguiente distribucion de probabilidad:

$$\begin{aligned} P(V_a(S(c, t)) = i) &= 1 - \rho(S(c, t) \rightarrow 4) \\ P(V_a(S(c, t)) = 4) &= \rho(S(c, t) \rightarrow 4) \end{aligned}$$

### Definición 0.31

#### COPIA Y PEGA

De las expresiones anteriores se infiere que la probabilidad de que una celula normal sea desplazada por una celula cancerigena tiene el valor correspondiente con la evaluacion de la probabilidad de transicion  $\rho(S(c, t) \rightarrow 4)$ , mientras que la probabilidad de que permanezca en el estado original es  $1 - \rho(S(c, t) \rightarrow 4)$ .

**MODIFICAR EL SIGUIENTE TEXTO:** Dado que un tumor siempre se expande hacia posiciones adyacentes ocupadas por celulas normales, podemos asumir que la masa tumoral tiene una forma compacta donde cada celula cancerigena tiene en su vecindario a otras celulas cancerigenas, de acuerdo con lo expresado en la hipotesis X sobre la adhesion celular. Esta probabilidad de transicion, segun la concepcion clasica de un automata celular, debe definirse de manera que solo utilice la informacion de la configuracion local para estimar el valor resultante. En el contexto de este modelo, es necesario que la probabilidad incorpore la informacion relacionada con el modelo de crecimiento logistico.

Se reedefine la ecuacion de difusion de la degradacion de la matriz teniendo en cuenta la existencia de celulas tumorales

**Definición 0.32** Ecuacion de degradacion de la matriz es:

$$\frac{dC_m(c, t)}{dt} = D_m \nabla^2 C_m + \mu_T TC(c, t) - \lambda C_m$$

Los terminos  $TC(c, t)$  representa una celula tumoral ubicada en una posicion de nodo  $(i, j, k)$ . Sus valores son 1 si una celda esta presente o 0 si no lo esta.  $D_m$  es el coeficiente de difusion MDE y  $\mu_T$ , es el valor de degradacion constante de una celula tumoral.

#### 0.4.9.1. Proceso de inferencia de la regla

**LO QUE HABLA DARIEN AQUI NO NOS APORTA NADA A NUESTRO CASO** Basandose en las hipotesis VIII y XIV sobre el desarrollo tumoral en funcion de la poblacion y la interpretacion de la neovascularura, se puede inferir que el crecimiento de la poblacion tumoral se describe mediante dos expresiones correspondientes a las etapas avascular y vascular, cada una con sus propios valores del ritmo de crecimiento  $r$  y capacidad de carga  $K$ . Se puede concluir que ambas etapas tambien tienen valores propios de poblacion inicial  $P_0$ , donde la poblacion inicial de la etapa vascular  $P_v0$  se corresponde con la capacidad de carga del entorno durante la etapa avascular  $K_a$ , es decir,  $K_a = P_v0$ . De manera similar, se pueden definir a priori valores de probabilidad mximos  $\max$  para cada una de estas etapas. Finalmente, las probabilidades de transicion, con  $t = nt$ , quedaran como:

## EXPRESION DE VERHULST PARA CUANDO EL TUMOR ESTA EN ETAPA AVASCULAR Y VASCULAR

AQUI VAMOS HABLAR ACERCA DE LA CONCENTRACION DE LAS SUSTANCIAS,  
OXYGENO VEGF...

### 0.4.9.2. Regla del surgimiento de celulas madres tumorales

Al inicio de la simulacion se encuentra una sola celula tumoral en una posicion aleatoria en el espacio. Esta celula tumoral es de tipo celula madre. La celula tumoral a traves del proceso de quimiotaxis atrae las celulas madres a su alrededor en un radio predefinido. Estas celulas madres al acercarse a la celula tumoral se convierten en celulas proliferativas Emision de la sustancia: La celula tumoral madre emite una sustancia quimica en su entorno. Esta sustancia actua como un se~al que atrae a las celulas madre cercanas. Movilidad de las celulas madre: Las celulas madre cercanas comienzan a moverse hacia la celula tumoral madre en respuesta a la se~al quimica. Conversion en celulas proliferativas: Una vez que las celulas madre llegan a un punto aleatorio cercano a la celula tumoral madre, se convierten en celulas proliferativas. Esto permite que la celula tumoral madre continúe expandiéndose y proliferando.

Como ya se conoce las celulas madres son aquellas celulas que tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipo de celulas especializadas.

El proceso de quimiotaxis en estas celulas es un fenmeno que se dirige en respuesta a un gradiente quimico extracelular. Este fenmeno es esencial en el desarrollo de enfermedades como el cncer, donde las clulas tumorales pueden moverse tanto de manera aleatoria como dirigida. En el caso del glioblastoma multiforme, una clula madre tumoral puede atraer a las clulas madre a su radio a travs de este proceso de quimiotaxis 2.

El proceso de quimiotaxis en las clulas tumorales se compone de tres pasos principales: deteccin quimica, polarizacin y locomocin. En primer lugar, las senales intracelulares polarizadas conducen a la polimerizacin asimtrica de la actina, resultando en la extensin de la membrana celular en la direccin del movimiento. Esto crea una protuberancia en la punta de la clula. Luego, la clula se adhiere a la superficie en la que se est moviendo a travs de la adhesin mediada por integrinas, y finalmente se separa de la superficie y se contrae el borde trasero de la clula 2.

Una vez que las clulas madre estn a un radio de una clula madre tumoral, se acercan debido al proceso de quimiotaxis. Este fenmeno es mediado por una serie de factores que pueden ser mutados en el cncer, lo que sugiere un papel potencialmente importante de la quimiotaxis en el cncer 2.

Una vez que las clulas madre estn cerca de la clula madre tumoral, comienzan a proliferar clulas tumorales. Este fenmeno es mediado por una serie de factores que pueden ser mutados en el cncer, lo que sugiere un papel potencialmente importante de la quimiotaxis en el cncer 2.

Por tanto la regla de surgimiento de celulas tumorales quedaria de la siguiente manera:

AQUI VA LA PRIMERA REGLA DE TRANSICION LOCAL

$$s(c, t) = R(s(c, t)) \begin{cases} n \in N \\ r \neq 1 \end{cases}$$

$$\begin{cases} n \in N \\ n \in N \\ n \in N \end{cases}$$

### 0.4.9.3. Proliferación

Para que una célula en el modelo se divida, debe estar en un estado de proliferación. Además, la célula debe haber alcanzado la edad de proliferación para poder dividirse. Si se cumplen estas condiciones, la célula intenta dividirse y coloca una célula hija al azar en una celda vacía en la matriz extracelular. Esta celda debe tener una densidad menor que un valor mínimo preestablecido para permitir la proliferación de la célula en uno de los 26 elementos vecinos del autómata. Teniendo en cuenta lo anterior se establece la siguiente definición:

**Definición 0.33** Sea la función  $D_{min}(c, t)$  que recibe una célula  $c$  en un tiempo  $t$  y devuelve la menor densidad en la vecindad de la célula:

$$D_{min}(c, t) = \min[C_f(c_1, t), C_f(c_2, t), \dots, C_f(c_{26}, t)]$$

$$d_{ECM} < \min Density_{ECM}$$

Si ninguno de los 26 elementos vecinos está vacío, la división celular falla y la célula queda inactiva. Dado que las células cancerosas crecen rápidamente, es plausible suponer que la mayor parte de la energía metabolizada por la célula se utiliza para la división celular. Basándonos en esta suposición, conectamos la edad de proliferación con el metabolismo de las células y modelamos la proliferación celular de la siguiente manera:

La edad de proliferación es seleccionada aleatoriamente de una distribución normal. Esto se puede representar con la fórmula:

$$N(A_p, A_p/2)$$

donde  $A_p$  es la edad de proliferación base. Esta distribución normal se utiliza para modelar la variación en la edad de proliferación entre células idénticas. La distribución normal se caracteriza por dos parámetros:

la media ( $A_p$  en este caso) y

la desviación estándar ( $A_p/2$  en este caso).

La media es el valor que se espera que obtenga la mayoría de las veces, y la desviación estándar es una medida de cuánto se dispersan los valores alrededor de la media. Esto significa que la mayoría de las células tendrán una edad de proliferación cerca de la media ( $A_p$ ), pero algunas células pueden tener edades de proliferación más altas o más bajas debido a la dispersión alrededor de la media.

**Definición 0.34** Se define  $Ap(c, t)$  como la edad de proliferación de la célula  $c$  en un tiempo  $t$

Con cada actualización de la célula, se incrementa un contador interno  $X_p$  utilizando una variable aleatoria que puede tomar valores entre 1 y 5.

Cuando una célula alcanza su edad de proliferación (es decir, cuando su contador interno  $X_p$  supera a  $A_p$ ), la célula se divide para formar una nueva célula. Esta división celular es un proceso que requiere energía, por lo que se supone que una célula con una edad de proliferación más corta (es decir, una célula que alcanza su edad de proliferación más rápidamente) tendrá un metabolismo más alto. [9]

AQUI VA UNA FOTO DE COMO OCURRE LA PROLIFERACION

La regla que se aplica para que una célula proliferativa realice la mitosis es la siguiente: Sea  $c'$  una célula en una vecindad de  $c$ . Se cumple que la célula  $c$  puede realizar la mitosis en la célula  $c'$  si:

$$s(c', t) = 4 \text{ si } D_{min}(c, t) < minDensity_{ECM} \wedge Ap(c, t) \geq 16$$

ESTA DEFINICION NO VA AQUI

**Definición 0.35** Sea la funcion  $C_o^t(S(p, t))$ , que recibe una configuracion local  $S(p, t)$  en el instante de tiempo  $t$  centrada en una celula  $p$ , devuelve la concentracion de oxigeno de esta celula

#### ECUACION DE DIFUSION DE LA CONCENTRACION DE OXIGENO

La funcion de transicion local queda de la siguiente manera:

$$s(c, t + 1) = R(s(c, t)) = 4 \text{ si } s(c, t) = 4 \wedge C_o(s(c, t)) \geq \theta_{hip}$$

#### 0.4.10. Regla del surgimiento de celulas hipoxicas

Las clulas hipxicas en una simulacin del crecimiento de un tumor a travs de un autmata celular se refieren a las clulas que estn en condiciones de hipoxia, es decir, que no estn recibiendo suficiente oxgeno. La hipoxia es un estado de baja concentracin de oxgeno en los tejidos y puede ser causada por una variedad de factores, incluyendo la obstruccin de los vasos sanguneos, la inflamacin, o la falta de produccin de nuevos vasos sanguneos.

En un autmata celular, las clulas hipxicas pueden ser representadas como un estado especifico de las clulas. Por ejemplo, podras tener un estado 'hipxico' en tu autmata celular, y las clulas que entran en este estado podran ser representadas con un color o un smbolo especifico en la visualizacin del autmata.

Las clulas hipxicas pueden tener un papel importante en la simulacin del crecimiento de un tumor. Por ejemplo, podran influir en la formacin de nuevos vasos sanguneos, que son esenciales para el suministro de nutrientes y oxgeno a las clulas del tumor. Adems, las clulas hipxicas pueden ser ms susceptibles a la apoptosis (muerte celular programada), lo que podra afectar el crecimiento del tumor.

La hipoxia es un fenotipo de una clula cancerosa en el que la clula se ve privada de un suministro adecuado de oxgeno. La disminucin de la disponibilidad de oxgeno (hipoxia) induce a las clulas cancerosas a producir una cantidad significativamente mayor de VEGF. Las clulas cancerosas entran en hipoxia cuando los niveles de oxgeno caen por debajo de un umbral especifico y entrarn en necrosis si permanecen en ese nivel durante un periodo prolongado.

COPIA Y PEGA Cuando una clula tumoral satisface la condicin de supervivencia pero no hay espacio vecino para que prolifere, quedar inactiva.

**Definición 0.36** Sea la funcion  $N_t(c)$ , que recibe una celula del automata celular, la cantidad total de vecinos que tiene esta celula.

$$N_t = \sum_1^{26}$$

Funcion de transicion local de una celula proliferativa a una celula hipoxica queda de la siguiente manera:

$$\begin{cases} 6 & \text{si } s(c, t) = 4 \wedge \theta_{nec} \leq C_o(s(c, t)) < \theta_{hip} \\ 6 & \text{si } s(c, t) = 8 \wedge N_4^t(s(c, t)) + N_5^t(s(c, t)) + N_6^t(s(c, t)) + N_7^t(s(c, t)) = N_t(c) \end{cases}$$

funcion de transicion local, aqui es para que una celula cambia de estado proliferativo a estado hipoxico

#### 0.4.10.1. Concentracion del factor de crecimiento endotelial

Las celulas endoteliales se ven como reemplazos del flujo sanguineo, ya que son las encargadas de proporcionar nutrientes. Para prevenir la entrega de nutrientes por parte de las celulas endoteliales que estan en vasos separados del vaso principal, solo las celulas endoteliales que estan en bucles anastomaticos, como se menciona en Antecedentes biologicos, .<sup>entregan</sup> nutrientes. Los nutrientes son consumidos por las celulas tumorales, excepto por las celulas no viables, es decir, las celulas moribundas y necroticas. Cuando el nivel de nutrientes local cae por debajo del umbral  $H$ , las celulas tumorales se vuelven hipoxicas y liberan VEGF para desencadenar el crecimiento de nuevos vasos sanguineos. Durante este proceso, se consume VEGF, disminuyendo la concentracion disponible en el ambiente. Con estos supuestos, las concentraciones de nutrientes y VEGF,  $(n(x, t))$  y  $([VEGF](x, t))$ , respectivamente, se rigen por las siguientes ecuaciones de reaccion-difusion:

**Definición 0.37** Se define la funcion  $S_{VEGF}(c, t)$  como la fuente del factor de crecimiento angiogenico y satisface la siguiente ecuacion:

$$S_{VEGF}(c, t) = \zeta_{VEGF}(c, t)$$

**Definición 0.38** Se define la funcion  $U_{VEGF}(c, t)$  como la absorcion de oxigeno de las celulas del automata y satisface la siguiente ecuacion:

$$U_{VEGF}(c, t) = 2\pi * R(c, t) * Pe_{VEGF} * C_{VEGF}(c, t)$$

**Definición 0.39** Se define la funcion  $\zeta_{VEGF}(c, t)$  como la absorcion de oxigeno de cada tipo de celula del automata y satisface la siguiente ecuacion:

$$\zeta_{VEGF}(c, t) = \begin{cases} \phi & \text{si } s(c, t) = 6 \\ \frac{\phi}{2} & \text{si } s(c, t) = 5 \\ \frac{\phi}{6} & \text{si } s(c, t) = 7 \\ \frac{\phi}{8} & \text{si } s(c, t) = 4 \\ 0 & \text{e.o.c} \end{cases}$$

**Definición 0.40** Se define la funcion  $W_{VEGF}(c, t)$  como el desperdicio del factor de crecimiento de las celulas del automata y satisface la siguiente ecuacion:

$$W_{VEGF}(c, t) = w_{VEGF} * C_{VEGF}(c, t)$$

donde  $w_{VEGF}$  es el desperdicio predefinido de una celula

**Definición 0.41** Se define la funcion  $\Delta C_{VEGF}(c, t)$  que satisface la siguiente ecuacion:

$$\Delta C_{VEGF}(c, t) = \left( \sum_{\forall c' \in N(c)}^{26} C_{VEGF}(c', t) \right) - 26 * C_{VEGF}(c, t)$$

**Definición 0.42** Teniendo en cuenta las definiciones anteriores se describe la ecuacion de concentracion del factor de crecimiento  $C_{VEGF}(c, t)$  en la siguiente expresion:

$$C_{VEGF}(c, t + 1) = C_{VEGF}(c, t) + \frac{D_{VEGF} * \Delta t}{\Delta S^2} (\Delta C_{VEGF}(c, t)) - U_{VEGF}(c, t) + S_{VEGF}(c, t) - W_{VEGF}(c, t)$$

donde  $D_{VEGF}$  es el coeficiente de difusion de oxigeno;  $\Delta t$  el tiempo y  $\Delta S$  el tamanno del espacio regular.



#### 0.4.11. Regla del surgimiento de células necróticas

Las células necróticas en una simulación del crecimiento de un tumor a través de un autómata celular se refieren a las células que han muerto o se han descompuesto. En un contexto de crecimiento tumoral, las células necróticas pueden surgir de varias formas, como el estrés metabólico, la inhibición de la señalización de crecimiento, o la apoptosis (muerte celular programada).

En un autómata celular, las células necróticas pueden ser representadas como un estado específico de las células. Por ejemplo, podrás tener un estado 'muerta' o 'necrótica' en tu autómata celular, y las células que entran en este estado podrán ser representadas con un color o un símbolo específico en la visualización del autómata.

Las células necróticas pueden tener un papel importante en la simulación del crecimiento de un tumor. Por ejemplo, podrán influir en la formación de nuevos vasos sanguíneos, que son esenciales para el suministro de nutrientes y oxígeno a las células del tumor. Además, las células necróticas pueden liberar sustancias químicas que pueden afectar la respuesta inmune y la inflamación, que son factores clave en el crecimiento y la progresión del tumor.

La muerte celular puede manifestarse de dos formas distintas en el modelo. Si una célula intenta utilizar más oxígeno o glucosa de la que está disponible en el punto de la red donde se ubica, morirá de inanición (necrosis). El otro mecanismo es por apoptosis, que ocurre si el nodo de apoptosis de la red recibe la respuesta más potente.

La necrosis es una forma de daño en las células cancerosas que lleva a la muerte temprana de las células del tejido vivo debido a la autólisis. Por el contrario, la apoptosis es una muerte celular programada y dirigida de forma natural. El único efecto de este fenotipo es la ocupación de un punto de la cuadrícula y, por lo tanto, otras células no pueden ingresar en este punto de la cuadrícula. Al ocurrir necrosis, la célula necrótica no solo permanece en el entorno de simulación sino que también se mantiene inmutable ante cualquier cambio. 4 5.

**COPIA Y PEGA** Cuando la concentración de oxígeno local en el sitio del tumor es menor que el umbral de supervivencia celular  $\theta_{surv}$ , la célula tumoral se marca como una célula necrótica y no se revisada en el siguiente paso.

La función de transición local queda de la siguiente manera:

$$s(c, t + 1) = R(s(c, t)) = 6 \text{ si } [s(c, t) = 5 \wedge C_o(s(c, t)) \leq \theta_{nec}]$$

#### 0.4.12. Regla del surgimiento de células migratorias

El conjunto de reglas presentadas en esta sección describen el comportamiento de las células cancerígenas migratorias, desde su origen hasta su movimiento a través de la matriz extracelular del tejido que las soporta. En la sección 2.7 se describieron los cambios que debe experimentar una célula cancerígena tumoral para transformarse en una célula migratoria, que incluyen la pérdida de la capacidad de adhesión celular y modificaciones en la matriz de interacción intercelular. El movimiento es posible gracias a los cambios en la matriz de interacción que provocan la expresión de proteínas involucradas en el control de la movilidad y la supresión de reguladores de la migración. En esta sección se definen las reglas que se relacionan con el surgimiento de estas células para definir en secciones posteriores el proceso de migración y metástasis.

**COPIA Y PEGA**

En el presente modelo se considera que una célula tumoral al llevar a cabo su división tiene la posibilidad de generar un descendiente que presente las mutaciones relacionadas con la migración, y de acuerdo a la localización.

Para definir la regla que reproduce el surgimiento de celulas migratorias en la frontera del tumor, procedemos siguiendo las ideas adoptadas en la concepcion de las reglas anteriores: definir el criterio de seleccion en base al estado de la configuracion local y la probabilidad de transicion en base a la informacion del modelo continuo. Segun la primera situacion, la descendencia de una celula cancerigena tiene la probabilidad de expresar un comportamiento migratorio si pertenece a la frontera de un tumor en un estado avanzado de su desarrollo.

#### HABLAR PORQUE SURGE LA MIGRACION CELULAR

La funcion de transicion local queda de la siguiente manera:

$$s(c, t + 1) = R(s(c, t)) = A_8(S(c, t)) \text{ si } [s(c, t) = 4 \wedge N_1 0^t(c, t) > 5]$$

##### 0.4.12.1. Reglas de la migracion

En el contexto de nuestro modelo, es crucial reproducir la migracion de celulas cancerigenas con cierto grado de flexibilidad y rangos de movimiento variables. En este sentido, la idea de algunos investigadores [18, 20] ha sido definir vecindades de interaccion con un radio de accion mayor o parametros del modelo que indiquen la capacidad de movilidad de las celulas.

Con este proposito, se conceptualiza un parametro para el procedimiento de actualizacion mig N que se corresponde con el rango maximo del movimiento. Una celula migratoria puede ser seleccionada para su actualizacion un numero de veces potencialmente igual al valor de mig. La incorporacion de este parametro y del conjunto de actualizacion CAMig(G) al algoritmo mostrado en 5 posibilita la reproduccion de forma mas realista del movimiento de las celulas cancerigenas.

Los movimientos variables son posibles gracias a la configuracion de vecindad utilizada mediante la posibilidad de que una celula migratoria avance a una celda del automata mas distante

#### ALGORITMOS DE ACTUALIZACION DEL AUTOMATA CELULAR TENIENDO EN CUENTA LAS CELULAS MIGRATORIAS

La celula cancerigena utiliza tres elementos distintivos para llevar a cabo su desplazamiento a traves de la matriz extracelular hasta penetrar el sistema circulatorio. Estos elementos son esenciales ya que todos cumplen una funcion especifica en la migracion. El primer de estos elementos es que una celula migratoria avanza a traves de la matriz extracelular gracias a un proceso de degradacion que consiste en la disminucion de la densidad o rigidez de este medio, posibilitando su ocupacion posterior. Este proceso ha sido estudiado por varios autores con anterioridad [20, 39, 40] y se verifica que constituye el mecanismo que posibilita el movimiento de las celulas migratorias.

Sin embargo, la direccin del movimiento se determina a travs de la variacin de la concentracin de los nutrientes del entorno. Las clulas cancergenas tienden a desplazarse aumentando la distancia a la masa tumoral de la que se desprendieron, ya que esta consume la mayora de los nutrientes del entorno circundante y avanza en la direccin de donde provienen los nutrientes de la difusin [20, 41]. Finalmente, la capacidad de la clula cancerigena para sortear los distintos obstculos que se presentan a lo largo del trayecto est dada por los distintos modos de migracin que presentan. Su estrategia consiste en poder alternar entre estos modos de forma tal que cada uno sirve para enfrentarse a una situacin concreta.

#### ALGORITMO PARA ACTUALIZAR LAS CELULAS MIGRATORIAS

El conjunto de reglas presentado aqu utiliza una implementacin conocida en la literatura [6], que se conoce como intercambio de estados. En un modelo de actualizacin secuencial que representa el movimiento de particulas, es comn que al efectuarse un desplazamiento los estados

de la clula origen y destino se intercambien mediante una actualizacin simultnea de las dos clulas involucradas.

De esta manera, la posicin origen quedara ocupada por la clula destino del movimiento y la posicin destino quedara ocupada por la clula que se desplaz. Una clula migratoria que haya sido elegida para su actualizacin puede encontrarse en tres situaciones distintas: que en su vecindad inmediata no existan posiciones que puedan ser elegidas como destino de su movimiento, lo que significa que est inmvil, o que en su vecindad inmediata existan posibles destinos de su movimiento.

#### EXTENSION DE LA FUNCION DE TRANSICIN LOCAL

Si la clula  $v$  esta inmvil, su estado final corresponde al valor que toma la variable aleatoria. Si este valor es 2, se asume que la existencia de la clula migratoria  $v$  ha terminado y la posicin que deja es ocupada por el estroma. Si el valor es 4, la clula migratoria  $v$  continua existiendo pero permanece inmvil. La capacidad de supervivencia de la clula migratoria  $v$  est determinada por la probabilidad de transicin, de ah que se corresponda con la probabilidad de muerte celular. Si la clula  $v$  tiene posibilidades de realizar un desplazamiento, la posicin que ocupaba  $v$  tomara el valor 2 del conjunto de estados correspondiente con el estroma como resultado del intercambio de estados. Cuando se aplica la regla del desplazamiento, el estado de la clula destino  $w$  se actualiza simultaneamente como se muestra a continuacion:

#### EXPRESION DE LA ACTUALIZACION DEL ESTADO DE MIGRACION

El proceso de seleccion de la posicin de destino comienza evaluando la funcion (3.78) en la clula  $v$  en el momento actual, lo que resulta en un conjunto de posibles destinos de la forma  $Dmig(v, n) = w_1, w_2, \dots, w_m$ , donde  $m = |Dmig(v, n)|$ . Segun la hipotesis XX sobre el sesgo direccional de la migracion, la direccion del movimiento se determina basandose en los vectores de concentracion de nutrientes del conjunto  $B$ . Entre la clula migratoria  $v$  y cada una de las clulas destino del conjunto  $Dmig(v, n)$  se forman vectores de desplazamiento, y para cada uno de estos vectores se estima la probabilidad de que la clula  $v$  lo seleccione como la direccion final del movimiento. Esta probabilidad se determina como la maxima similitud coseno alternativa entre cada vector de direccion y los vectores de concentracion de nutrientes. Estamos en condiciones de definir la funcion para la seleccion de la posicin de destino:

La funcion de transicion local queda de la siguiente manera:

$$s(c, t + 1) = R(s(c, t)) = 7 \text{ si } [s(c, t) = 7 \wedge N_1 0^t(c, t) > 1 \wedge C_o(c, t) \geq \theta_{hip}]$$

**Definición 0.43** *Regla de migracion tanto como para la migracion de las celulas tumorales, como para la migracion de las celulas endoteliales. A la hora de elegir la proxima celda para migrar se realiza un proceso de seleccion teniendo en cuenta el nivel de oxigeno o la quimiotaxis en cuanto a las celulas endoteliales con respecto al VEGF:*

$$\vee_{nutrient}[MaxC_{nutrient}(c, t) - C'_{nutrient}(c, t) > 3\sigma_{nutrient}(c, t)] = true$$

donde  $\vee$  es el operador or,

$MaxC_{nutrient}(c, t)$  = concentracion maxima de nutrientes entre todos los vecinos de Moore de la posicion candidata  $p(x, y, z)$

$C'_{nutrient}(c, t)$  = concentracion promedio de nutrientes para la posicion candidata entre todos sus vecinos de Moore.

$\sigma_{nutrient}(c, t)$  = desviacion estandar de la concentracion de nutrientes para la posicion candidata entre todos sus vecinos.

Si el sitio candidato no tiene la condicion anterior o dos o mas canidadtos tienen la condicion anterior, todas las ubicaciones candidatas se clasificaran mediante la siguiente ecuacion y, segun su valor de Probabilidad de seleccion, se seleccionara una candidato al azar:

**Definición 0.44** *Probabilidad de seleccion*

$$ProbabilityOfSelection_{(x,y,z)} = \frac{Weight_{(x,y,z)}}{\sum_{\forall (x',y',z')}^{26} Weight_{(x',y',z')}}_{(x,y,z)}$$

donde:

$$Weight_{(x,y,z)} = \sum_{nutrient}^{26} C'_{nutrient}(c, t),$$

$C'_{nutrient}(c, t)$  = concentracion promedio de nutrientes para la posicion candidata entre todos sus vecinos de Moore.

Cuando cambia el estado de una celula normal a una celula cancerigena?

Cuando cambia el estado de una celula cancerigena?

Las sustancias como el oxigeno, la degradacion extracelular y el factor de crecimiento endotelial son fundamentales para la simulacion del crecimiento de un tumor a traves de un automata celular debido a su papel crucial en el entorno celular y en el proceso de crecimiento y desarrollo celular. El oxigeno es un componente esencial de la celula, ya que es necesario para la respiracion celular y para la produccion de energia. En un tumor, el alto nivel de actividad metabolica y la alta tasa de proliferacion celular pueden llevar a un aumento en la demanda de oxigeno, lo que puede influir en la formacion y crecimiento del tumor 1. La degradacion extracelular se refiere a los procesos quimicos que descomponen las celulas y los tejidos. Durante el crecimiento de un tumor, los niveles de degradacion extracelular pueden aumentar debido a la muerte celular y a la reparacion de tejidos. Estos cambios pueden afectar a las celulas tumorales y a su entorno, lo que puede influir en el crecimiento y desarrollo del tumor 2.

#### 0.4.12.2. Coopcion de vasos

Las pseudoempalizadas estan fisiopatologicamente vinculadas con la hiperplasia microvascular adyacente, la cual puede expresar altos niveles de reguladores angiogenicos e inducir angiogenesis tumoral. Ademas, la cooptacion de redes de vasos preexistentes es un factor importante en la progresion del glioma. Holash et al [ 6 ] mostraron que los gliomas C6 mas pequennos, solo una semana despues de la implantacion, estaban bien vascularizados por cooptacion de vasos sanguneos preexistentes. Experimentos adicionales [ 7 - 9 ] mostraron que cuando se implantaba una pequenna cantidad de celulas tumorales en tejido sano, lograban cooptar y migrar a lo largo de los vasos del huesped, produciendo muchas sustancias quimicas, como factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Ang -1, Ang-2, para alterar el microambiente alrededor de los vasos del huesped. Estos pueden inducir cambios inmaduros en la vasculatura del tejido del huesped, incluyendo la dilatacion de los vasos, el incremento de la permeabilidad capilar y la tortuosidad. Con el crecimiento del tumor, las celulas cancerosas migran a lo largo de los vasos sanguineos, comprimiendolos y desestabilizandolos, lo que resulta en la regresion de los vasos y una disminucion de la perfusion sanguinea.

#### 0.4.12.3. Flujo Sanguineo

En los ltimos aos, se han desarrollado varios modelos numricos para el estudio del flujo sanguneo cerebral en una red vascular cerebral humana anatmicamente precisa. Sin embargo, estos

modelos generalmente se disearon para analizar la perfusin sanguinea en el cerebro en condiciones fisiolgicas normales, sin tener en cuenta el efecto combinado del flujo de liquido intersticial y el flujo transvascular a travs de la red capilar. El modelo hemodinmico en este estudio se basa en nuestro trabajo anterior sobre el modelado acoplado del flujo sanguineo intravascular con el flujo de liquido intersticial. En resumen, la ecuacin bsica para el flujo sanguineo intravascular es la concentracin del flujo y el flujo incompresible en cada nodo. Se utilizaron la ley de Poiseuille, la ley de Darcy y la ley de Starling para regular la resistencia al flujo intravaso, el flujo intersticial y el flujo transvaso, respectivamente. La viscosidad de la sangre es funcin del dimetro de los vasos, el hematocrito local y la viscosidad del plasma. Adems, la distensibilidad de los vasos y el esfuerzo cortante de la pared se correlacionan con la remodelacin y el colapso de los vasos, lo que se explica en detalle en la siguiente seccin. [10]

**Definición 0.45** Sea  $Q_v$  el caudal vascular sin fuga de liquido. Siguiendo la Ley de Darcy,  $Q_v$  cumple con la siguiente ecuación

$$Q_v = \frac{\pi R^4 \Delta P_v}{8\mu \Delta l}$$

donde  $\Delta l$  y  $R$  son la longitud y radio medios del segmento del vaso.  $P_v$  es la presión intravascular.

**Definición 0.46** Sea  $Q_t$  el caudal transvascular. Siguiendo la Ley de Darcy,  $Q_t$  cumple con la siguiente ecuación

$$Q_t = 2\pi R \Delta l L_p (P_v - P_i - \sigma_T(\pi_v - \pi_i))$$

donde  $L_p$  es la permeabilidad hidraulica de la pared del vaso,  $P_i$  es la presión intersticial,  $\sigma_T$  es el coeficiente de reflexión osmótica promedio para las proteínas plasmáticas;  $\pi_v$  y  $\pi_i$  son la presión osmótica coloide del plasma y del liquido intersticial, respectivamente.

**Definición 0.47** Sea  $Q$  el caudal de cada segmento del recipiente

$$Q = Q_v - Q_t$$

donde  $Q$  tiene un valor cero en cada nodo de la red del recipiente debido al supuesto de conservación del flujo y flujo incompresible.

La investigación tanto experimental como clínica ha demostrado que el diámetro de los microvasos se expande en respuesta a los factores de crecimiento. Dime y sus colegas [10] descubrieron que una sola célula tumoral puede provocar cambios drásticos en la vasculatura del tejido del huésped en un modelo de ratón de angiogénesis glomeruloide. En nuestro modelo, consideramos que la dilatación de los vasos es el primer indicador de que un vaso preexistente se convierte en un vaso inmaduro. Sin embargo, la dilatación y la compresión de los vasos son fenómenos interconectados en nuestro modelo, como se ilustra en la Figura 4. En resumen, una alta concentración de VEGF local provocar que un segmento de vaso dentro del tumor se dilate, lo que provocará un aumento en la permeabilidad de la pared del vaso y una disminución en la presión de colapso del vaso. De esta manera, el vaso puede comprimirse debido al aumento de la presión intersticial. Un vaso con un diámetro alterado influir en la tensión de corte de la pared local (WSS). Suponemos que un segmento de embarcación colapsará si el WSS local es demasiado bajo durante un período prolongado.

**COPIA Y PEGA** Un segmento de vaso dentro del tumor que tiene una concentración de VEGF mayor que un umbral ? VEGF aumentará su radio  $R$  con una velocidad de  $0,40 \text{ ?m/h}$ , que se detendrá cuando el radio del vaso alcance el valor máximo de  $R_{\max} = 10 \text{ ?m}$ . Al mismo tiempo, la permeabilidad de la pared del vaso  $L_p$  aumenta en un vaso de dilatación y satisface

**Definición 0.48** Sea  $L_p$  la permeabilidad hidraulica de la pared del vaso. En cada segmento del vaso, teniendo en cuenta la dilatacion del radio de este, se cumple:

$$L_p \begin{cases} L_P^T(\frac{R}{R_{max}}), & \text{vaso inmaduro} \\ L_P^N, & \text{vaso maduro} \end{cases}$$

donde  $L_P^N$  es el valor inicial de  $L_P$ , es decir el valor de la permeabilidad del vaso en un tejido normal;  $L_P^T$  es el valor maximo de  $L_P$  segun los experimentos del valor de la permeabilidad de los vasos en un microvaso tumoral.

El valor de presin que provocar el colapso de un vaso se denomina  $P_c$ , que refleja la capacidad de un segmento de vaso para mantenerse estructuralmente intacto bajo la diferencia de presin transpared. En este estudio, los valores iniciales de  $P_c$  se establecieron para cada buque de acuerdo con el orden de Strahler del segmento de buques en la red de buques preexistente. El buque con mayor dimetro tiene un  $P_c$  inicial ms alto. Cuando las clulas de glioma incrustadas alteran el microambiente local, la Ang-2 se regula positivamente en los buques cooptados, lo que provoca la desestabilizacin de la pared del buque, es decir, el desprendimiento de pericitos del tubo endotelial [6]. Dado que la concentracin de Ang-2 y la densidad de pericitos no estn incluidas en este modelo, suponemos que  $P_c$  disminuye al aumentar la permeabilidad de la pared vascular  $L_p$  en el buque inmaduro.

**Definición 0.49** Sea  $P_c$  la presion de colapso de un segmento

$$P_c = P_c^{min}(\frac{L_P^T}{L_P})$$

donde  $P_c^{min}$  es la presion de colapso mas pequenna que puede tener un segmento de vaso inmaduro.

#### COPIA Y PEGA

Para un vaso preexistente, una vez que se produce la dilatacin del vaso, el segmento del vaso se trata como un vaso inmaduro con  $L_p$  aumentada y  $P_c$  disminuida . En la simulacin, la distensibilidad de la pared del vaso se define por el radio que cambia bajo la influencia de las presiones intravascular e intersticial y la presin de colapso segun la ecuacin empirica de Netti et al [ 51 ].

**Definición 0.50** La distensibilidad de la pared del vaso se define por el radio que cambia bajo la influencia de las presiones intravascular e intersticial y la presion de colapso segun la ecuacion empirica de Netti [10]:

$$R \begin{cases} R_0(\frac{P_v - P_i + P_c}{E})^b, & \text{vaso inmaduro} \\ R_0, & \text{vaso maduro} \end{cases}$$

donde  $R_0$  es el radio de origen del capilar;  $b$  es el exponente de cumplimiento;  $E$  es el coeficiente de cumplimiento

#### COPIA Y PEGA

Segn las ecuaciones anteriores, cuando el segmento del vaso se vuelve inmaduro,  $L_p$  aumentar, lo que provocar una menor  $P_c$  y, en consecuencia,  $P_i$  aumentar ; ambos cambios pueden provocar la compresin del vaso. Un recipiente comprimido, por otro lado, inducir una mayor resistencia al

flujo y un flujo menor, lo que luego disminuir el nivel de tensin cortante de la pared (WSS) del recipiente. El colapso del vaso se producir segn los criterios WSS (como se describe a continuacin) o una reduccin significativa de R.

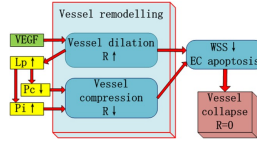
Como se defini en nuestro trabajo anterior y el de otros, ese vaso colapsar debido a un largo periodo de bajo estado de WSS en el que la apoptosis de EC domina el proceso de colapso [ 28 - 30 ]. WSS se utiliza para estimar este tipo de regresin de vasos.

**Definición 0.51** *El WSS de un segmento vascular se puede calcular como:*

$$wss = \frac{\Delta P_0 R}{2\Delta t}$$

Suponemos que un recipiente en circulacin, que est rodeado por los TC, colapsar con una probabilidad predefinida si el valor de WSS en el recipiente es  $\leq 1/2f_0$ , donde  $f_0$  es el valor medio de WSS en los recipientes de orden 3 de Strahler. en todo el modelo. Se supone que la probabilidad es proporcional a la duracin del WSS bajo en el barco, i.e. es decir, cuanto ms tiempo experimente el buque el WSS bajo, ms probable ser que colapse si se cumple el criterio.

Cuando el vaso colapsa, es decir que el valor de  $wss < umbral$  el valor de del radio se reduce a 0 y muere el vaso.



Regla de transicin local para el aumento del radio en los segmentos de los vasos sanguineos:

**Definición 0.52** *Sea la funcion  $MaxC_{veg}(c, t)$ , que recibe una celula  $c$  en un tiempo  $t$  y devuelve la concentracion maxima de de VEGF en la vecindad de  $c$*

$$MaxC_{VEGF}(c, t)(c, t) = \max[C_{VEGF}(c_1, t), C_{VEGF}(c_2, t), \dots, C_{VEGF}(c_{26}, t)]$$

Cuando en la vecindad de un segmento de vaso la concentracion del factor de crecimiento endotelial supera un umbral, da lugar a la dilatacion del radio del segmento, es decir:

**Definición 0.53** *Sea  $V_s(c_1, c_2)$ , se dice que segmento del vaso es inmaduro si:*

$$MaxC_{VEGF}(c_1, t) \geq v_{VEGF} \vee MaxC_{VEGF}(c_2, t) \geq v_{VEGF}$$

#### 0.4.12.4. Angiogenesis

La angiogenesis se refiere a la formacin de nuevos capilares sanguneos a partir de vasos pre-existentes, un paso esencial en el crecimiento y la metastasis del cncer. La tumorigenesis es un ejemplo perfecto de un fenmeno de patrón de tejido emergente que depende de muchos tipos de clulas, tanto de comportamiento celular normal como anormal. Los modelos de angiogenesis se dividen en tres categoras: modelos de crecimiento de la vasculatura sin tumores u otras clulas tisulares, modelos de crecimiento de la vasculatura solo con clulas tumorales y modelos de crecimiento de la vasculatura con clulas tumorales y de tejido sano. Las vasculaturas del sistema proporcionan a las clulas (agentes) los materiales (oxgeno, glucosa, TGF $\beta$  y TNF $\alpha$ ) que necesitan para sobrevivir. Una vez vascularizado, el cncer tiene acceso a una enorme fuente de nutrientes y se produce un rpido crecimiento. Por otro lado, VEGF estimula el crecimiento de un nuevo suministro de sangre desde la vasculatura del husped mediante angiogenesis. En esta seccin, presentamos un modelo de angiogenesis y crecimiento de tumores vasculares.

#### 0.4.12.5. Reglas del surgimiento de las celulas endoteliales

Rama

Las clulas endoteliales que guan los brotes vasculares son llamadas clulas de la punta endotelial. Estas clulas de la punta toman la decisin sobre la rama del vaso, por lo tanto, definen la ruta en la que el nuevo brote crecer. En nuestro modelo, las clulas de punta dan vida a dos nuevas cras en dos lugares vacos de la cuadrula en el vecindario de Moore de su madre de acuerdo con las Ecuaciones 1 y 2.

Expansion:

Las clulas de la punta son las clulas fundamentales de los brotes; dirigen a las siguientes clulas endoteliales (clulas de tallo) y detectan su entorno en busca de indicaciones de orientacin. A medida que las clulas de la punta abandonan el vaso sanguneo existente, las clulas del tallo continan para brotar. A medida que la clula de la punta se mueve adelante, se forma una nueva clula del tallo detrs de ella.

Brote

Las clulas de la punta son las clulas principales de los brotes; dirigen a las siguientes clulas endoteliales (clulas de tallo) y detectan su entorno en busca de indicaciones de orientacin. A medida que las clulas de la punta abandonan el vaso sanguneo existente, las clulas del tallo continan para brotar. A medida que la clula de la punta se mueve adelante, se forma una nueva clula del tallo detrs de ella.

#### 0.4.12.6. Densidad de la celulas endoteliales

**Definición 0.54** *ECUACION DE DENSIDAD de las celulas endoteliales*

$$\frac{de}{dt} = D_e \nabla^2 e - \nabla \left( \frac{\phi_c}{1 + \sigma C_v} e \nabla C_v + \phi_h e \nabla C_f \right)$$

donde:

$e$ -densidad de las celulas endoteliales,

$D_e$  coeficiente de difusion,

$\phi_c$  quimiotaxis,

$\phi_h$  haptotaxis

Se reedefine nuevamente la ecuacion de degradacion de la matriz teniendo en cuenta la existencia de las celulas endoteliales:

**Definición 0.55** *Ecuacion de la degradacion de la matriz es:*

$$\frac{dC_m(c,t)}{dt} = D_m \nabla^2 C_m + \mu_T TC(c,t) + \mu_E EC(c,t) - \lambda C_m$$

Los terminos  $TC(c,t)$  y  $EC(c,t)$  representan una celula tumoral y una celula endotelial ubicada en una posicion de nodo  $(i,j,k)$ . Sus valores son 1 si una celda esta presente o 0 si no lo esta.  $D_m$  es el coeficiente de difusion MDE y  $\mu_T$ ,  $\mu_E$ , son el valor de degradacion constante de una celula tumoral y endotelial respectivamente.

HIPOTESIS: La nueva vasculatura es la orden de Strahler 1.

COPIA Y PEGA

La angiogenesis es un proceso inducido por la aparicin de un estmulo, donde uno de los fundamentales es la hipoxia [9], pero tambien puede ser inducido por estmulos metablicos como la hipoglicemia y la acidosis [10]. Se conoce que en respuesta a un estmulo angiognico, se producen eventos como la vasodilatacin local, el aumento de la permeabilidad vascular y la acumulacin de fibrina extravascular [11].



El proceso de angiogenesis asociado a los tumores ocurre en una serie de eventos, que se enumeran a continuacin:

- 1-Los tejidos daados o enfermos producen protenas llamadas factores de crecimiento, que se difunden a travs de los tejidos hasta los vasos sanguneos cercanos.
- 2-Estos factores de crecimiento se unen a sus receptores especificos localizados en las clulas endoteliales (CE) de estos vasos sanguneos.
- 3-Una vez establecida la unin con sus receptores, la CE se activa. Se comienzan a enviar seales desde la superficie celular hasta el ncleo y la maquinaria de la CE comienza a producir nuevas molculas, incluyendo enzimas, entre las que se encuentran las MMP.
- 4-Las enzimas disuelven y abren poros en la membrana basal que rodea al vaso sanguneo.
- 5-Las CE comienzan a dividirse (proliferacin) y migran fuera del vaso hacia el estmulo, a travs de los poros producidos en la membrana basal.
- 6-En este punto del proceso, molculas especializadas llamadas molculas de adhesin, sirven como puntos de contacto entre las clulas y entre las clulas y la matriz, que ayudan a mantener la organizacin en esa migracin.
- 7-Las MMP se producen para disolver la matriz extracelular frente al vaso sanguneo en crecimiento. Segn se va alargando el vaso, la matriz que lo rodea se remodela.
- 8-Las CE se alargan y comienzan a adoptar la forma tubular de un vaso sanguneo.
- 9-Los nuevos vasos individuales ms cercanos se conectan para formar un lazo por el cual pueda circular la sangre.
- 10-Finalmente el nuevo vaso sanguneo tubular formado, se estabiliza por la presencia de clulas musculares lisas y pericitos, que le proporcionan un soporte estructural. Entonces comienza el flujo sanguneo [12].

Esta cascada de eventos se divide en una fase de activacin y una fase de resolucin. En la fase de activacin, que abarca la iniciacin y la progresin, ocurre la degradacin de la membrana basal, la migracin celular, la invasin de la matriz extracelular, la proliferacin de las CE y la formacin del lumen en los capilares. La fase de resolucin comprende la terminacin y la maduracin de los vasos y es en esta fase donde ocurre la inhibicin de la proliferacin de las CE, el cese de la migracin celular, la reconstitucin de la membrana basal y la maduracin de las uniones completas del endotelio [11].

Como todo proceso biolgico, la angiogenesis involucra numerosos aspectos y componentes celulares y moleculares. Tomando en cuenta todas las consideraciones anteriores, este proceso depende de un control en las funciones de las CE, entre las que se encuentran la proliferacin, la migracin y las interacciones con la matriz extracelular [13].

Usualmente la CE existe en la vasculatura como clula inactiva regulando el flujo de sustancias nutritivas, de diversas molculas biolgicamente activas y de las propias clulas sanguneas. Este papel de barrera de mantenimiento del endotelio se efecta a travs de la presencia de receptores anclados a la membrana para numerosas molculas, por ejemplo: los factores de crecimiento, metabolitos como el xido ntrico y la serotonina; as como tambin a travs de protenas de unin especificas y molculas que gobiernan las interacciones entre las clulas y entre estas y la matriz [14].

La activacin de la CE puede regularse, positiva o negativamente, por varias molculas, que incluyen factores de crecimiento y polipptidos de la familia de las citocinas, los cuales se sintetizan en clulas normales o malignas [11]. Entre estas molculas se encuentran los reguladores positivos de la angiogenesis que mejor han sido caracterizados: el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) [15] y el factor de crecimiento bsico de fibroblastos (bFGF) [16].

El efecto de estos factores contrasta con el de otras citocinas, como por ejemplo: el factor de crecimiento transformante beta (TGF-?) [17] y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-?) [18]. Ambos son polipéptidos que actúan como factores pro-angiogénicos in vivo, sin embargo, no favorecen el crecimiento endotelial in vitro. Esto ha llevado a plantear la hipótesis de que estas citocinas inducen la angiogénesis indirectamente, a través de la inducción de reguladores positivos producidos por las células del estroma, las células inflamatorias atraídas químicamente [19] y las propias células tumorales. Se han descrito otras citocinas como reguladores de la angiogénesis in vivo, así es el caso de la interleucina-1 (IL-1) [20], el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) [21], el factor de cre

#### 0.4.12.7. Reglas del surgimiento de la neovascularización

Luego de migrar las células endoteliales, se forman los nuevos vasos sanguíneos siguiendo la siguiente definición

**Definición 0.56** Sea el segmento de vaso sanguíneo  $V_s(c_1, c_2)$ . Se define célula de punta endotelial  $c_p$ , aquella célula del segmento del vaso que cumple lo siguiente:

**Definición 0.57** Sea  $M_t(V(c_1, c_2), t)$  una función que recibe un segmento  $V(c_1, c_2)$  y devuelve el tiempo de maduración de este en un tiempo  $t$ , es decir:

$M_t(V(c_1, c_2), t) = \text{AQUI HAY QUE PONER DE ALGUNA MANERA EL TIEMPO QUE HA PASADO DESDE LA ÚLTIMA VEZ QUE MADURO EL VASO}$

La regla que se aplica para que un segmento de vaso sanguíneo proliferé es la siguiente: Sea  $c_p$  una célula de punta endotelial de un segmento de vaso sanguíneo  $V_s(c_1, c_2)$  y sea  $c'$  una célula en una vecindad de  $c_p$ . Se cumple que la célula  $c_p$  puede realizar la mitosis en la célula  $c'$  si:

$$s(c, t) = 10 \text{ si } s(c, t) = 8 \wedge M_t(V(c_1, c_2), t) \geq \theta_M$$

# Bibliografía

- [1] Kaja Urbaska, Justyna Sokoowska, Maciej Szmidt, and Pawe Sysa *Glioblastoma multiforme an overview* 2014; 18(5): 307312. doi: 10.5114/wo.2014.40559.
- [2] Maria-Del-Mar Inda, Rudy Bonavia, Joan Seoane *Glioblastoma multiforme: a look inside its heterogeneous nature* 2014 Jan 27;6(1):226-39. doi: 10.3390/cancers6010226.
- [3] Ricardo Gmez-Oliva<sup>1</sup>, Samuel Domnguez-Garca<sup>1</sup>, Livia Carrascal<sup>2</sup>, *Evolution of Experimental Models in the Study of Glioblastoma: Toward Finding Efficient Treatments* 2014 Volume 10 - 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614295>.
- [4] A. Tejera-Vaquero, J. Cañueto, A. Toll, J. Santos-Juanes, A. Jaka *Estimated Effect of COVID-19 Lockdown on Skin Tumor Size and Survival: An Exponential Growth Model* 2020 Oct; 111(8): 629638. doi: 10.1016/j.ad.2020.05.001.
- [5] Alejandro Guerra Gonzalez, Eduardo Silva, Sheyla Montero *Metástasis: un hito para el conocimiento, un reto para la ciencia* Ciudad de la Habana ene.-mar. 2020.
- [6] María Rosa Durán *Análisis de modelos matemáticos de crecimiento tumoral* España 2016.
- [7] Ibrahim M. Chamseddine and Katarzyna A. Rejniak *Hybrid modeling frameworks of tumor development and treatment* 2020 Jan-Feb; 12(1): e1461. . doi: 10.1002/wsbm.1461.
- [8] Subramanian, S., Gholami, A. & Biros, G *Simulation of glioblastoma growth using a 3D multispecies tumor model with mass effect* J. Math. Biol. 79, 941967 (2019). . <https://doi.org/10.1007/s00285-019-01383-y>.
- [9] P. Gerlee and A.R.A. Anderson *An Evolutionary Hybrid Cellular Automaton Model of Solid Tumour Growth* J Theor Biol. 2007 Jun 21; 246(4): 583603. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.01.027.
- [10] Yan Cai, Jie Wu, Zhiyong Li, and Quan Long *Mathematical Modelling of a Brain Tumour Initiation and Early Development: A Coupled Model of Glioblastoma Growth, Pre-Existing Vessel Co-Option, Angiogenesis and Blood Perfusion* 2016 Mar 2. doi: 10.1371/journal.pone.0150296.