SIMULACIÓN DEL PROCESO DE METÁSTASIS DEL CÁNCER MEDIANTE **AUTÓMATAS CELULARES**

Trabajo Terminal No. 2016-BOOT

Alumnos: Nava Martínez Daniel, Santiago Rodríguez Jonathan Alberto Directores: Dr. Trigueros Rosas Jorge Luis, Dra. Orozco Palma Rosaura e-mail: dnavam1000@alumno.ipn.mx

Resumen - En la actualidad el proceso de metástasis es una de las principales causas de mortalidad por cáncer. Es por esto que se plantea desarrollar un sistema para simular el proceso metastásico del cáncer utilizando autómatas celulares. La implementación de autómatas celulares proporcionará el uso de distintas reglas de transición que permitirá diseñar un modelo discreto lo más semejante posible al proceso de metástasis, atendiendo a las variables más significativas que conlleva a este padecimiento. Como resultados de la simulación se obtendrán, una visualización gráfica de dicho proceso, así como datos estadísticos.

Palabras clave - Autómatas Celulares, Teoría de la Computación, Bioinformática, Cáncer, Metástasis.

1. Introducción

Los autómatas celulares son modelos discretos versátiles que han ayudado a resolver problemas mediante la evaluación de los mismos por medio del uso de reglas de transición [1]. Debido a la complejidad que se alcanza con un autómata celular es posible simular diferentes fenómenos de la naturaleza, ya sean físicos, biológicos, químicos, etc. Es por lo anterior que se plantea el desarrollo de un sistema para simular el proceso de metástasis del cáncer, entendiéndose que en la actualidad este padecimiento es una de las principales casusas de muerte a nivel mundial [2].

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. Se ha encontrado que a nivel mundial en el año 2012, las cuatro entidades nosológicas principales que causaron más del 68% de las muertes del mundo son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las neumopatías crónicas [2].

Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis (del griego "cambiar de lugar") [7].La metástasis es la principal causa de muerte por cáncer [5].

También se ha encontrado que la resistencia a la apoptosis es una de las características que contribuyen a la generación de un tumor y también puede ser la causa de algunas enfermedades autoinmunes. La apoptosis es un tipo de muerte celular que usan los organismos multicelulares para eliminar células dañadas o no necesarias de una forma perfectamente controlada que minimiza el daño de las células vecinas [6].

Como se ha mencionado anteriormente, la combinación del crecimiento y diseminación incontrolados de células en conjunto con la resistencia a la apoptosis generan alteraciones en el proceso del cáncer, haciendo más propicia la aparición de metástasis del cáncer hacia otros órganos.

Se ha encontrado que es posible, mediante modelos discretos, desarrollar sistemas que permitan llevar a cabo simulaciones que aportan más información sobre dichos procesos (cáncer, metástasis, apoptosis).

Los modelos discretos utilizados para este tipo de sistemas son los autómatas celulares, los cuales fueron inventados por John von Neumann, en los años cuarenta, basado en una sugerencia de su colega, el matemático Stan Ulam. De manera general, un Autómata Celular es una cuadrícula (o rejilla), donde una célula es un ejemplo de una unidad que se enciende o apaga en respuesta a los estados en su vecindario local (en general, las células pueden ser definidas con cualquier número de estados) [1].

Existen reglas de autómatas celulares que permiten una correcta implementación de dichos modelos discretos, así como una correcta evaluación de los mismos. Una regla de autómata celular, también llamada regla de actualización de autómata o regla de transición, es simplemente la regla seguida por cada célula del autómata, la cual dice a la célula el estado en el que debe estar en el siguiente paso como función del estado actual en su vecindario local [1].

Se han identificado algunas de las reglas de autómatas celulares más importantes implementadas, como lo son la Regla Elemental 110 y la Regla de Difusión (Regla de la vida B2/S2345).

La Regla Elemental 110, es un autómata celular de una dimensión con dos estados y un vecindario lineal de tres células. La función de transición evalúa simultáneamente una célula central con respecto a su vecino de la izquierda y derecha. En esta regla de transición, el número 110 habla sobre la notación decimal de la regla de evolución la cual es la secuencia binaria 00110110. Da notación está definida por un arreglo unidimensional donde cada uno de los elementos toma el valor de 001 del conjunto de estados, este arreglo representa la configuración inicial del sistema. Dentro de esta regla, un vecindario está formado por tres células, un elemento central,

un vecino a la derecha y otro a la izquierda [3].

La Regla de Difusión (Regla de la vida B2/S2345), consiste en que cada célula toma dos estados "0" (muerto) y "1" (vivo), y actualiza su estado en función de sus ocho vecinos (vecindario de Moore) [4]. Las condiciones que describen esta regla son las siguientes:

- a) Nacimiento: Una célula central en estado 0 en un paso de tiempo t toma el estado 1 en un paso de tiempo t + 1 si la célula tiene exactamente dos vecinos en estado 1.
- b) Supervivencia: Una célula central en estado 1 en un tiempo t permanece en el estado 1 en un tiempo t + 1 si ésta tiene dos, tres, cuatro o cinco vecinos con vida.
- c) Muerte: Cualquier otra situación local.

Tabla 1. Resumen de productos similares.

SOFTWARE	AUTOR (ES)	en de productos similares. CARACTERÍSTICAS					
Predictive computational modeling to define effective treatment strategies for bone metastatic prostate cancer.	Leah M. Cook1, Arturo Araujo, Julio M. Pow-Sang, Mikalai M. Budzevich, David Basanta, & Conor C. Lynch. American Cancer Society, Department of Defense Prostate Cancer Research Program.	Se ha desarrollado un modelo de Autómata Celular Híbrido del cáncer de próstata metastásico óseo para la optimización de la terapia [8]. En el modelo computacional, cada célula responde a los niveles de TGFβ [9] de una forma directamente proporcional o inversamente proporcional. Los modelos computacionales fueron inicializados con células cancerosas homogéneas y heterogéneas del cáncer de próstata.					
TT. Mundo Artificial Basado en Sistemas Evolutivos.	Mara Paola Neri Ortiz. Escuela Superior de Cómputo-IPN	Prototipo de ""juego de la vida evolutivo"" donde el medio ambiente, los seres que lo habitan y las reglas que los rigen, se encuentren en constante cambio [10]. En el trabajo se utilizaron Sistemas Evolutivos, Vida Artificial, Autómatas Celulares, Matrices Evolutivas e insectos.					
A cellular automata model of tumor–immune system interactions	Dan Mallet y Lisette de Pillis. Cancer Center and Research Institute, Mathematical Institute, University of Gothenburg.	En este modelo los autores consideraron el crecimiento limitado de nutrientes de una etapa temprana y la interacción dinámica entre el sistema inmune y el crecimiento del tumor. El modelo involucra una combinación de ecuaciones de difusión d reacción para las especies de nutrientes y las numerosas reglas de evolución para la descripción del autómata celular de los diferente tipos de células que comprometen el ambiente del tejido del tumor [11].					
Simulación de la evolución del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	Jorge Adrián Chávez Cid, Daniel Delgadillo Cruz, Rudy Sanciprián Lucero. Escuela Superior de Cómputo-IPN	Autómata celular que función a través de dos marcadores biológicos esenciales en padecimiento del VIH. Despliega un reporte con la variación del conteo celular [12].					
Solución propuesta	Nava Martínez Daniel, Santiago Rodríguez Jonathan Alberto. Escuela Superior de Cómputo	Nuevo modelo de autómata celular para el proceso de metástasis del cáncer que toma en cuenta las principales características del proceso metastásico por vía sanguínea. Implementación de un autómata celular de dos dimensiones, evaluado con distintas reglas de autómatas celulares. Visualización gráfica del resultado obtenido por la simulación del proceso metastásico del cáncer.					

Es con lo mencionado anteriormente que el problema a resolver es cuál puede ser un nuevo modelo de autómatas celulares para desarrollar un sistema que permita simular el proceso de metástasis del cáncer, considerando las variables más significativas de este proceso para obtener datos estadísticos y ayuden en una mejor comprensión de este proceso.

2. Objetivo

Desarrollar un sistema para simular el proceso de metástasis de un foco canceroso a un órgano distinto por vía sanguínea, mediante el uso de autómatas celulares.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar las variables y factores que provocan la metástasis del cáncer, mediante autómatas celulares para construir el modelo.
- Diseñar un simulador que permita visualizar la metástasis del cáncer de acuerdo al modelo obtenido.

3. Justificación

Se ha encontrado que el cáncer es un problema de interés mundial, ya que hasta el 2012 se tienen registrados aproximadamente 14 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes relacionadas con el cáncer [13]. Además, la tasa estandarizada de incidencia de cáncer en general por edad es casi un 25% mayor en los hombres que en las mujeres, con tasas de 205 y 165 casos por cada 100,000 personas por año, respectivamente [13]. (Figura 1).

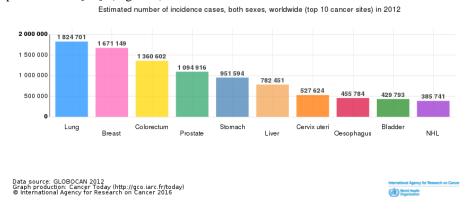


Figura 1. Estadísticas del cáncer hasta el 2012

Las estadísticas nacionales recabadas del año 2013 [14], indican que el cáncer de órganos hematopoyéticos (bazo, ganglio linfático, timo, hígado y médula ósea [15]) es la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos en población de 0 a 19 años (62% en las mujeres y 58.7% en los hombres). Además, en 2013, para hombres y mujeres de 20 años y más, el cáncer de órganos digestivos (25%) y de mama (29.5%), son las principales causas de morbilidad hospitalaria por neoplasias, respectivamente [14]. (Figura 2).

Tasa de morbilidad hospitalaria en población de 0 a 19 años por principales tumores malignos, según grupo quinquenal de edad para cada sexo

Por cada 100 mil habitantes para cada grupo de edad

T	Grupo de edad						
Tumores malignos -	0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19			
Hombres							
Órganos hematopoyéticos	51.56	75.33	56.28	36.15			
Tejido linfático y afines	4.44	10.03	10.11	9.34			
Encéfalo y otras partes de sistema nervioso central	4.84	8.71	6.35	3.54			
Hueso y de los cartilagos articulares	1.36	4.44	8.54	8.22			
Células germinales (testículos)	2.38	0.40	0.87	12.09			
Vias urinarias	3.73	1.45	0.42	0.41			
Mujeres							
Órganos hematopoyéticos	45.89	71.76	47.95	24.44			
Tejido linfático y afines	1.68	4.52	6.02	5.35			
Encéfalo y otras partes de Sistema Nervioso Central	4.01	6.83	4.90	1.51			
Hueso y de los cartílagos articulares	0.94	2.26	8.20	4.98			
Células germinales (ovario)	0.41	0.91	1.93	4.43			
Vías urinarias	3.75	2.91	0.72	0.20			

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), códigos: C40-C41, C62, C64-C68, C70-C72, C81-C96

Fuente: SSA (2015). Base de Egresos Hospitalarios 2013; y CONAPO (2015). Proyecciones de la Población 2010-2050 Procesó INEGI

Tasa de morbilidad hospitalaria en población de 20 años y más por tumores malignos, según grupo de edad para cada tipo de cáncer y sexo 2013

Por cada 100 mil habitantes para cada grupo de edad

Tumores malignos	Grupo de edad								
Tumores mailgnos	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 a 79	80 y más	
Hombres									
Órganos digestivos	3.45	12.87	29.87	73.37	126.92	189.02	208.74	150.20	
Órganos genitales masculinos	0.79	0.91	3.42	21.21	57.12	113.51	154.88	145.21	
Órganos hematopoyéticos	15.54	12.93	17.22	21.79	29.85	35.20	39.19	36.91	
Tejido linfático y afines	9.18	10.00	14.72	26.46	41.33	44.87	47.46	32.87	
Órganos respiratorios e intratorácicos	1.81	2.60	5.80	21.07	39.95	76.06	101.64	78.40	
Células germinales (testículo)	22.25	14.17	4.96	3.15	2.39	3.36	2.81	3.37	
Mujeres									
De mama	4.56	37.75	108.48	171.13	180.71	175.88	142.30	81.25	
Órganos genitales femeninos	10.76	33.39	64.42	84.97	109.76	108.36	87.30	54.89	
Órganos digestivos	4.16	11.57	28.59	66.23	95.55	128.72	159.57	115.00	
Células germinales (ovario)	5.14	8.93	23.54	34.11	36.34	39.55	34.42	16.35	
Organos hematopoyéticos	9.53	10.48	13.99	24.19	27.18	30.89	31.65	26.14	
Tejido linfático y afines	6.69	7.90	9.93	21.46	29.01	39.43	43.65	28.85	

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CE-10), códigos

C15-C26, C30-C39, C50, C51-C58, O60, C61, C63, C81-C85, C88-C95, C96.

Fuente: SSA (2015). Base de Egresos Hospitalarios 2013; y CONAPO (2015). Proyecciones de la Población 2010-2050. Procesó

Figura 2. Tasa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos

Concluyendo con los datos nacionales, se ha reportado que del total de tumores malignos en la población de 20 años y más, los de órganos digestivos son la primera causa de mortalidad, con 32.52 casos por cada 100 mil habitantes [14].

Es por lo anterior que se tomó la decisión de desarrollar un simulador que pueda proporcionar información que sirva para comprender y conocer de mejor manera el proceso de metástasis, y que el modelo obtenido sirva de herramienta auxiliar en el entendimiento de este proceso.

El Sector Salud será el principal beneficiado del proyecto, así como, usuarios que estén interesados en conocer el proceso de metástasis a través del uso de un modelo de autómatas celulares.

En lo referente a la complejidad del proyecto, los participantes del proyecto han adquirido conocimientos en el área de la Bioinformática, Teoría de la Computación, Sistemas Complejos, Algoritmos Genéticos e Ingeniería de Software, que les serán de gran ayuda durante el desarrollo del proyecto.

4. Productos o Resultados esperados

Al terminar el sistema se tendrá un simulador que sirva para mostrar el proceso de la metástasis. El funcionamiento del simulador constará en ingresar las variables del proceso metastásico, una vez realizado lo anterior se programará el autómata celular para realizar la simulación, por último, se visualizará el proceso de metástasis y se generarán los datos estadísticos correspondientes.

La figura 3 muestra el diagrama a bloques general del sistema:

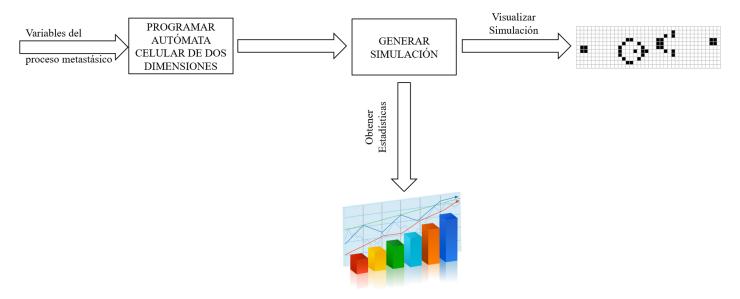


Figura 3. Diagrama a bloques del sistema.

Los productos esperados al concluir el TT son:

- 1. El simulador funcional.
- 2. La documentación técnica del sistema.
- 3. Los respectivos manuales de usuario.
- 4. Participación en eventos académicos.

5. Metodología

Para el desarrollo del proyecto se eligió la metodología Métrica en su versión tres. Métrica V.3 es una metodología de planificación, desarrollo y mantenimiento de sistemas de información, para la sistematización de actividades del ciclo de vida de los proyectos software [16].

La estructura principal de Métrica v.3 es:

- Planificación de Sistemas de Información: el objetivo de esta actividad es identificar los requisitos, definir la arquitectura tecnológica y establecer planes de acción.
- Estudio de Viabilidad del Sistema: el objetivo de esta actividad es la definición de los requisitos, establecer el alcance del sistema y proponer las alternativas de solución.
- Análisis del Sistema de Información: el objetivo de esta actividad es realizar el análisis de casos de uso, la elaboración de modelos de datos y procesos, definición de las interfaces de usuario y la especificación del plan de pruebas.
- Diseño del Sistema de Información: el objetivo de esta actividad es la definición, verificación y aceptación de la arquitectura del sistema.
- Construcción del Sistema de Información: el objetivo de esta actividad es la generación de código y la ejecución de pruebas al sistema.
- Implantación y Aceptación del Sistema: el objetivo de esta actividad es realizar pruebas de implantación y aceptación del sistema.

Las técnicas a utilizar, que también propone Métrica v.3, son:

- Técnicas de Desarrollo: hace referencia a los casos de uso, diagrama de clase, diagrama de secuencia, diagrama de despliegue, diagrama de estados, entre otros.
- Prácticas: hace referencia a todas las pruebas, revisiones y presentaciones necesarias para asegurar la calidad y el correcto funcionamiento del sistema.

6. Cronograma

Nombre del alumno(a): Nava Martínez Daniel

TT No.:

Título del TT: Simulación del proceso de Metástasis del Cáncer mediante Autómatas Celulares

Actividad	FEB	MAR	ABR	MYO	AGO	SEP	OCT	NOV
Definición del modelo de Sistema de								
Información								
Descripción de los sistemas de información								
existentes								
Identificación de Requisitos								
Catalogación de Requisitos								
Descripción de las Alternativas de solución								
Etapa de Análisis del Sistema de Información								
Revisión de la interfaz de usuario								
Definición de Componentes y Subsistemas de								
Construcción								
Elaboración de Especificaciones de								
Construcción								
Especificación del entorno de pruebas								
Especificación de requisitos de								
documentación de usuario								
Preparación de Evaluación de TT1								
Evaluación de TT1								
Etapa de Construcción del Sistema de								
Información								
Etapa de Implantación y aceptación del								
sistema								
Preparación de evaluación de TT2								
Evaluación de TT2								
Artículo								
Congresos								

TT No.:

Nombre del alumno(a): Santiago Rodríguez Jonathan Alberto Título del TT: Simulación del proceso de Metástasis del Cáncer mediante Autómatas Celulares

Actividad	FEB	MAR	ABR	MYO	AGO	SEP	OCT	NOV
Selección y análisis de antecedentes								
Análisis de las necesidades de información								
Valoración del estudio de la situación actual								
Identificación de Requisitos								
Catalogación de Requisitos								
Descripción de las Alternativas de solución								
Etapa de Análisis del Sistema de Información								
Definición de niveles de arquitectura								
Identificación de requisitos de diseño y								
construcción								
Descripción de métodos de operaciones								
Verificación de las especificaciones de								
diseño								
Especificación del entorno de pruebas								
Especificación de requisitos de								
documentación de usuario								
Preparación de Evaluación de TT1								
Evaluación de TT1								
Etapa de Construcción del Sistema de Información								
Etapa de Implantación y aceptación del								
sistema								
Preparación de evaluación de TT2								
Evaluación de TT2								
Artículo								
Congresos								

7. Referencias

- [1] Mitchel, M. (2009). Chapeter ten: Cellular automata, life, and the universe. Complexity: a guided tour (pp. 145-159). New York: Oxford University Press, Inc.
- [2] OMS (2016). Las 10 causas principales de defunción en el mundo. Recuperado de: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html. Fecha de consulta: 20-09-2016.
- [3] Genaro J. (2016). Elemental Cellular Automaton Rule 110.

 Recuperado de: http://uncomp.uwe.ac.uk/genaro/Rule110.html . Fecha de consulta: 17-09-2016.
- [4] (2010). 9th International Conference, UC 2010, Tokyo, Japan, June 21-25, 2010 Proceedings. Cristian S. Calude, Masami Hagiya, Kenichi Morita, Grzegorz Rozenberg, Jon Timmis (Eds.). Unconventional Computation (pp. 93-104). Germany: Springer-Verlag. Fecha de consulta: 17-09-2016.
- [5] OMS (2016). Temas de salud: Cáncer. Recuperado de: http://www.who.int/topics/cancer/es/. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [6] Almudena P., Marzo I. (2010). Apoptosis: una forma controlada de muerte celular. SEBBM Divulgación la ciencia al alcance de la mano. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2010.05.1. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [7] S. Hebert (2009-2013). Understanding Metastasis For Patients. Recuperado de: http://metastasis-research.org/patients-perspective. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [8]. Leah M. Cook, A. Arturo, M. Julio, M. Mikalai, Bastana D., & Conor L. (2016). Predictive computational modeling to define effective treatment strategies for bone metastatic prostate cancer. Scientific Reports. DOI: 10.1038/srep29384
- [9] J. Katrien, D. ten Peter, J. Sophie, H. Van Wim (2005). Transforming Growth Factor-β1 to the Bone. Endocrine Society. Recuperado de: http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/er.2004-0001. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [10] Jorge F. T., Axel E. M. C. Biblioteca Digital: Módulo Trabajos Terminales. Recuperado de: http://www.bibliotecadigitalescom.com/resultado.php?id=26. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [11] Mallet, D.G. and de Pillis, L.G. (2006) A cellular automata model of tumor–immune system interactions. Journal of Theoretical Biology 239(3):pp. 334-350.
- [12] Gaceta Politécnica (2016). Simula sistema informático evolución y tratamiento del VIH. Gaceta Politécnica, 17, 17.
- [13] IARC. Cancer fact sheets: all cancers excluding non-melanoma skin.

 Recuperado de: http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=29&type=0&sex=0. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [14] INEGI (2016). Estadísticas a propósito del...día mundial contra el cáncer (4 de Febrero), 1-10. Recuperado de: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf. Fecha de consulta: 15-09-2016.
- [15] Santafe L., Olano D., Ruiz D. (2014). Órganos hematopoyéticos. Recuperado de: https://prezi.com/qd7pmjukadhb/organos-hematopoyeticos/. Fecha de consulta: 18-09-2016.
- [16] Ministerio de Administraciones Públicas. (2002). Métrica v.3. 17/09/2016, de Portal de Administración Electrónica de España Recuperado de: http://administracionelectronica.gob.es/pae_Home/pae_Documentacion/pae_Metodolog/pae_Metrica_v3.html#.V94DM5h97I V. Fecha de consulta: 15-09-2016.

8. Alumnos y Directores

Nava Martinez Daniel. - Alumno de la carrera de Ing. En Sistemas Computacionales en ESCOM, Especialidad Sistemas, Boleta: 2014630580, Tel. 5541810485, email dnavam1000@alumno.ipn.mx

Firma:

Santiago Rodríguez Jonathan Alberto. - Alumno de la carrera de Ing. en Sistemas Computacionales en ESCOM, Especialidad Sistemas, Boleta: 2014630471, Tel. 5525067320, email John santiagor@hotmail.com

Firma:

Palma Orozco Rosaura. - Dra. En Tecnología Avanzada por el IPN (2012). M. en C. en Matemáticas por el CINVESTAV, es Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo del IPN (1998). Actualmente es profesora Titular en ESCOM y sus áreas de interés son: Modelado y Simulación de Sistema, Biología Sintétiça y Optimización Combinatoria.

e-mail: rpalma@ipn.mx

Firma:

Jorge Luis Rosas Trigueros. - Dr. En Biotecnología por el IPN (2012). M. en C. en Ing. Eléctrica por la Universidad de Texas A&M en College Station, Estados Unidos (2002), es Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo del IPN (1998). Actualmente es profesor Titular en ESCOM y sus áreas de interés son: Modelado y Simulación Molecular, Bioinformática Graficación. y

ilrosas@ipn.mx

Firma:

CARÁCTER: Confidencial FUNDAMENTO LEGAL: Art. 3, fracc. II, Art. 18, fracc. II y Art. 21, lineamiento 32, fracc. XVII de la L.F.T.A.I.P.G. PARTES CONFIDENCIALES: No. de boleta y Teléfono.