

Estudio de los efectos del sistema inmune y la quimioterapia en el crecimiento de tumores avasculares modelado por autómatas celulares

Autores:

Gómez Rueda, José M.
Galindo Álvarez, Julián M.
Ramos González, Víctor.
Rodríguez Gallego, José A.

Contactos:

josemariagomezrueda@gmail.com
julian.g.a1996@gmail.com
ramgonvictor@gmail.com
rodgal2020@gmail.com

Profesor:

Sancho Caparrini, Fernando

Profesores Asig:

Sancho Caparrini, Fernando
Hurtado Mendoza, Ignacio

Curso académico:

2021-2022

Recursos adicionales:

🔗 [chemotherapy-effects-MSCAM](#)

Abstract: En este trabajo se intenta estudiar los efectos de la terapia en el desarrollo del cáncer avascular sobre la base de un modelo estocástico de autómatas celulares, presentando un modelo basado en la caracterización de tres procesos principales: crecimiento tumoral, acción inmunitaria y acción farmacológica basada en quimioterapia. Más concretamente, el modelo presentado, MSCAM (*Modified SCAM*), está basado en el modelo SCAM [1] incluyendo, a fin de que el modelo sea más compatible con el comportamiento biológico, un desglose de la actividad inmunitaria (innata y adquirida) junto con los procesos relacionados con ella (reconocimiento, respuesta inmune innata, activación de agentes inmunes específicos, respuesta inmune adquirida), así como la modelización de la respuesta farmacológica contemplando tanto el factor de farmaco-resistencia (innata e inducida por los fármacos) y el factor de repoblación tumoral. El trabajo abarca el estudio de distintos aspectos incluyendo análisis de la evolución tumoral e inmunitaria en ausencia quimioterapéutica, bajo la interrupción del tratamiento tras un solo ciclo de quimioterapia y bajo los modos de terapia de administración periódica de fármacos. La fracción de crecimiento, la fracción necrótica y el volumen tumoral se utilizan como marcadores de salida junto a una presentación gráfica de crecimiento en 2 dimensiones. Finalmente se presentarán algunos resultados comparativos de los comportamientos observados.

Keywords: Stochastic Cellular Automata, Cancer Modeling & Analysis, Cancer therapies

1. Introducción

Los cánceres son enfermedades muy complejas y diversas, impulsadas por mutaciones genéticas y aberraciones del número de copias y, además, epigenéticas, alterando una multitud de vías de señalización que cambian los fenotipos, como la proliferación, la supervivencia o la muerte de las células, la reparación, movimiento e invasión, etc. Un cáncer no puede considerarse un organismo estático, sino más bien una especie en evolución (expansiva y adaptativa). El desarrollo del cáncer no es estable, sino que está influenciado por diversos factores tanto entre distintos tipos de cáncer como dentro del mismo tipo en diferentes individuos, e incluso dentro de distintas poblaciones de células tumorales de un mismo

tumor [2, 3]. Además, al igual que otros agentes biológicos, los mecanismos de adaptación de las células cancerosas pueden dar lugar a resistencia a los fármacos, ya que el tumor reacciona redirigiendo las señales para restaurar la homeostasis en respuesta a los fármacos dirigidos [4, 5, 6]. Por todo ello, el cáncer ha de entenderse como un sistema holístico, dinámico, reactivo y en evolución.

A pesar del enorme éxito de la biología molecular del siglo XXI, en la mayoría de los casos no existe una explicación exacta y coherente de los mecanismos subyacentes del cáncer. Aunque los enfoques genómicos, transcriptómicos y proteómicos contribuyen a nuestro conocimiento profundo del cáncer, no pueden traducirse directamente en mejores tratamientos. Debemos comprender cómo los factores genómicos, transcriptómicos, proteómicos, de señalización celular y microambientales interactúan como un único sistema para influir en el desarrollo, la progresión y la resistencia al tratamiento del cáncer. Aunque la tarea del estudio clínico ha recaído tradicionalmente en estudios *in vivo*, los resultados experimentales obtenidos pueden verse muy atenuados en la implantación clínica de los métodos propuestos, debido en muchos casos a realizar experimentos a nivel de todo el sistema sin utilizar sistemas inferiores (por ejemplo, ratón frente a humano), comprometer el sistema (por ejemplo, eliminando genes) o ignorar características clave del sistema (por ejemplo, la respuesta del sistema inmunitario). Son necesarios métodos más inclusivos que integren las características celulares, genómicas, microambientales y espaciales de los cánceres para poder entender y superar sus multifacéticos mecanismos de resistencia.

A pesar de la complejidad innata de los sistemas biológicos, existen puntos comunes y principios subyacentes que rigen su comportamiento [7], ya que dichos sistemas, y especialmente los tumores cancerosos, dan lugar a fenotipos reproducibles y son capaces de tomar decisiones, no necesariamente deterministas pero sí identificables [4, 8]. Al descubrir y codificar los elementos comunes —los principios e interacciones de los sistemas biológicos— como modelos computacionales podemos esperar dilucidar la función biológica y predecir el efecto de las perturbaciones, como las mutaciones genéticas o los fármacos, en tipos de cáncer específicos para ofrecer tratamientos más precisos y eficaces de las enfermedades [9]. Aunque un modelo computacional no puede capturar todas las características observadas en un sistema real, sí hace explícito lo que puede y no puede incluirse, dejando claro, *a priori*, posibles limitaciones y sesgos del mismo, permitiendo establecer una caracterización de sus puntos fuertes y débiles. Los modelos computacionales proporcionan un medio para representar matemáticamente las explicaciones mecánicas de los comportamientos biológicos a nivel genético, molecular y celular, y para especificar cómo evolucionan e interactúan estos comportamientos. En esencia, estos modelos tratan los sistemas biológicos como redes de agentes biológicos programados que interactúan entre sí, ofreciendo una visión mecanicista de todo el sistema. Características como la abstracción, modularidad, composicionalidad y concurrencia permiten el desarrollo de modelos multiescala de sistemas biológicos complejos, permitiendo establecer ciertos razonamientos sobre el comportamiento dinámico, las propiedades y las respuestas de los sistemas biológicos *in silico* como complemento a los enfoques experimentales clásicos. En las dos últimas décadas, este enfoque ha dado lugar a la cooperación entre los estudios biológicos y los enfoques computacionales, como la modelización matemática, la bioinformática y el aprendizaje automático. En esta perspectiva hacemos una breve revisión de distintos enfoques de modelización computacional del cáncer, los resultados alcanzados y los retos y perspectivas futuras.

Los modelos matemáticos propuestos para el crecimiento de los tumores pueden clasificarse en tres categorías generales: modelos continuos, discretos e híbridos. Los modelos continuos describen el fenómeno del crecimiento mediante ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) o ecuaciones en derivadas parciales (EDP). Los modelos basados en EDO pueden utilizarse para estudiar el crecimiento de las poblaciones de células tumorales. Sin embargo, las estructuras espaciales no pueden ser captadas por las EDO. Los modelos que utilizan las EDP pueden expresar mejor las propiedades temporales y espaciales del crecimiento tumoral. Sin embargo, la solución numérica de las EDP, especialmente en presencia de términos de difusión, es un problema crucial en sí mismo.

Desde los primeros modelos sencillos de crecimiento de tumores sólidos [10], basándose en la limitación de la concentración de nutrientes, se han publicado numerosos modelos computacionales

[11, 12, 13, 14, 15] examinando diferentes características del cáncer, tales como la angiogénesis, la invasión tumoral, la interacción entre las células inmunitarias y las células cancerosas, así como el efecto de los factores microambientales en el crecimiento del tumor. Otros [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22] han incorporado a los aspectos previos la interacción del sistema inmunitario con las células tumorales. Asimismo, el efecto de diferentes fármacos y concentraciones sobre el desarrollo tumoral ha sido modelado en varios estudios [23, 24, 25, 26], haciendo uso de diversas técnicas y centrándose en distintos ámbitos dentro de la materia. Algunos factores muy relevantes en el desarrollo tumoral, y estudiados mediante modelos computacionales, corresponden al factor de resistencia a los fármacos [27], la repoblación tumoral [28] y el proceso de angiogénesis [29].

Dado el carácter discreto tanto de la evolución tumoral como de la aplicación de los regímenes de quimioterapia, parece que el uso de un modelo discreto puede reflejar de forma más realista la dinámica del crecimiento del tumor bajo el efecto de la terapia. Un modelo discreto nos permite simular directamente situaciones complejas con sólo pequeños cambios en los parámetros fisiológicos del modelo. Los autómatas celulares (AC) son un formalismo común para los modelos discretos, permitiéndonos además evitar el uso de complicadas ecuaciones diferenciales. Los AC pueden considerarse herramientas sencillas para modelar sistemas complejos autoorganizativos y emergentes, investigando cómo las relaciones simples entre componentes más pequeños dan lugar a los comportamientos colectivos de un sistema, permitiendo la modelización de comportamientos globales a partir de interacciones a nivel microscópico. Por lo tanto, la estructura macroscópica de un tumor puede reproducirse a partir de los procesos microscópicos utilizando el AC [30, 31, 32]. Además, parece que la modelización de las reglas biológicas con el formalismo CA es más natural de cara a la información experta y empírica de oncólogos e investigadores.

Además del carácter discreto comentado, también se han expuesto previamente algunas notas acerca del carácter no determinista y estocástico en el proceso de desarrollo tumoral, tanto en la proliferación de las células cancerosas como en la reacción inmunitaria y la acción farmacológica. Esto, junto con lo ya comentado con anterioridad, nos sugiere el modelo de Autómatas Celulares Estocásticos [33] como un modelo natural para el problema y que nos permite recoger de forma fiel las características intrínsecas del problema como características particulares del modelo.

Objetivo y justificación del trabajo. El objetivo fundamental de este trabajo es el estudio de la influencia de los tratamientos quimioterapéuticos en la fase avascular del desarrollo tumoral. En primer lugar, una de las razones para modelar el crecimiento de un tumor avascular es desarrollar y validar un modelo fundamental para predecir el comportamiento del tumor en sus primeras etapas antes de abordar las etapas de crecimiento vascularizadas más complicadas y las conductas metastásicas. Además, las metástasis indetectables después de la extirpación quirúrgica del tumor primario pueden modelarse como tumores en etapa temprana. Por lo tanto, se puede predecir si el paciente necesitará terapia posoperatoria adicional y cómo ha de organizarse la misma con el fin de obtener resultados óptimos, teniendo en cuenta no solo el estudio sobre el crecimiento tumoral, sino también el estudio de los efectos de la quimioterapia sobre las células sanas del tejido bajo afectación tumoral.

Estructura del trabajo. En la *sección 2* se desarrolla una descripción detallada del modelo *MSCAM*, basado en Autómatas Celulares Estocásticos y abarcando la modelización de los tres principales procesos en la fase avascular: aparición y proliferación, respuesta inmune y acción farmacológica. En los distintos puntos se establecerán detalladamente los elementos característicos del modelo (topología del espacio, descripción de estados y variables, reglas de transición estocásticas) así como las bases biológicas que fundamentan las expresiones que se proponen en el modelo. La *sección 3* expone de forma general la implementación realizada bajo la tecnología *NetLogo* y los atributos, procesos y parámetros implementados en el modelo. Para finalizar exponemos un breve desarrollo acerca de la validación de los distintos submodelos de *MSCAM* y el estudio de diversos parámetros y comportamientos del mismo *sección 4* que nos permiten verificar algunos de los comportamientos esperados y extraer ciertas conclusiones del trabajo realizado *sección 5*.

2. Modelo MSCAM

2.1. Estructura general del modelo

Nuestro propósito es estudiar el crecimiento tumoral, en específico, su etapa avascular y cómo actúa bajo los efectos de la quimioterapia. En primer lugar, una de las razones para modelar el crecimiento de un tumor avascular es desarrollar y validar un modelo fundamental para predecir el comportamiento del tumor en sus primeras etapas antes de abordar las etapas de crecimiento vascularizadas más complicadas y las conductas metastásicas. Además, las metástasis indetectables después de la extirpación quirúrgica del tumor primario pueden modelarse como tumores en etapa temprana. Por lo tanto, se puede predecir si el paciente necesitará terapia posoperatoria adicional. En segundo lugar, al estudio del crecimiento tumoral avascular se añade el estudio de los efectos de la quimioterapia en el tejido con afectación tumoral. También se busca estudiar la evolución de la masa cancerosa ante distintas estrategias quimioterapéuticas: ausencia de tratamiento, interrupción del tratamiento tras 1 sesión y tratamiento por sesiones periódicas. Siempre buscando la terapia óptima que maximice la respuesta tumoral y minimice los daños en el tejido no canceroso.

Para poder abordar este tema de estudio consideraremos en primer lugar la biología que subyace al crecimiento del tumor. En un tejido normal, la división y la muerte de las células están estrechamente equilibradas. Este equilibrio permite al cuerpo construir y mantener el tejido para que pueda cumplir su propósito particular en la supervivencia del organismo. El crecimiento de un tumor comienza con una única célula mutada que es capaz de proliferar de forma inapropiada, bien evitando la apoptosis o bien experimentando una proliferación excesiva. Esto conduce a un desequilibrio en la relación muerte celular:división en comparación con la observada en el tejido normal [34, 35].

El crecimiento avascular, que se produce cuando el tumor no tiene su propia vasculatura, es la fase inicial del crecimiento tumoral que sigue a la mutación celular [36]. Durante esta fase, los nutrientes necesarios para el crecimiento (como la glucosa, el oxígeno [37, 38] o algún otro nutriente relevante) se suministran al tumor a través de la difusión desde vasos sanguíneos distantes [36]. El crecimiento agresivo, incluida la posibilidad de metástasis, se produce después de que un tumor vascular haya desarrollado su propia red vascular, lo cual no se tendrá en cuenta en el modelo desarrollado en este artículo. Más bien, nos centramos en las primeras etapas del crecimiento tumoral en las que el tumor es simplemente adyacente a la vasculatura que suministra nutrientes para permitir una investigación de las interacciones iniciales entre el sistema inmunitario y el tumor emergente. Como resultado del suministro externo de nutrientes, los tumores avasculares suelen desarrollarse en estructuras aproximadamente radialmente simétricas. En estos tumores con simetría radial, su crecimiento se caracteriza por tener hasta tres capas: un borde exterior de células en división con fácil acceso a los nutrientes, una capa interior de células que no se dividen y que están sometidas a niveles bajos de nutrientes, y un núcleo central de células necróticas (muertas) que mueren debido a concentraciones de nutrientes extremadamente bajas.

Nuestro cuerpo dispone del sistema inmunitario que es una red compleja de células tejidos y órganos. Los componentes del sistema inmunitario están repartidos por todo el cuerpo y tienen la responsabilidad de detectar y destruir entidades extrañas al cuerpo (no propias), como las células tumorales, al tiempo que permiten que las entidades que pertenecen al cuerpo (propias) permanezcan y lleven a cabo su función [39]. Las células tumorales presentan antígenos diferentes a los de las células a partir de las cuales han mutado, que son los que alertan al sistema inmunitario de la naturaleza no propia de la célula tumoral. Cuando se produce un fallo en la vigilancia de las células tumorales por parte del sistema inmunitario, o cuando la supresión inmunitaria de las células tumorales es insuficiente, el tumor puede crecer e invadir el tejido circundante [34]. En concreto, modelamos las células asesinas naturales (NK) del sistema inmunitario innato y los linfocitos T citotóxicos (CTL) del sistema inmunitario específico. Las células asesinas naturales, que forman parte del sistema inmunitario innato, son células citotóxicas muy eficaces en la eliminación de múltiples líneas celulares tumorales (pero específicas) [39].

A diferencia de las células del sistema inmunitario específico, que son atraídas a un lugar debido a la presencia de un antígeno, las células asesinas naturales están constantemente presentes protegiendo al organismo de infecciones y enfermedades. A diferencia de las células NK, los CTL sólo son capaces de reconocer un antígeno específico o una línea celular tumoral. Sin embargo, se sabe que estas células son capaces de destruir más de una célula tumoral durante su ciclo de vida, mientras que una sola célula asesina natural suele matar muy pocas [18]. Después de destruir la célula objetivo, los CTL se desplazan en busca de otras células presentadoras de antígenos.

La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que usa medicamentos para destruir las células tumorales. Por lo general, actúa impidiendo que las células cancerosas crezcan, se dividan y produzcan más células. Debido a que las células cancerosas generalmente crecen y se dividen más rápido que las células normales, la quimioterapia tiene más efecto sobre las células cancerosas. Sin embargo, los medicamentos que se usan para la quimioterapia también causan daño a las células sanas.

Por ello vamos a considerar varios tipos de estrategias quimioterapéuticas. La primera de ellas consistirá en dejar, donde será interesante ver como interactúan únicamente el tumor con el sistema inmunitario. La segunda estrategia consiste en una única sesión de terapia, donde estudiaremos cual es el momento óptimo de aplicación por primera vez. Por último estudiaremos la estrategia terapéutica de sesiones periódicas, buscando la optimización de la frecuencia de estas sesiones en base a la respuesta tumoral e intentando minimizar el daño provoca en el tejido sano.

Ya hemos explicado en el punto anterior las justificaciones para modelar este fenómeno con autómatas celulares probabilísticos. La topología que consideramos será una cuadrícula en $2D$ que tiene límites en los bordes de esta. El volumen máximo de los tumores considerados ronda los $150cm^3$. Suponiendo el tumor esférico, tendríamos un radio máximo de 3.3 cm (los tumores tienen un tamaño de entre 1 y 3 cm habitualmente aunque pueden llegar a más de 5 cm). El tamaño medio de una célula humana es de $1000 \mu m^3$, que de nuevo considerándolas esféricas tendrían un radio $r_c \cong 6,20\mu m (= 6,2 \cdot 10^{-4} cm)$. Si n es el lado de nuestra malla (número de celdas en un lado), estaríamos considerando en cada lado de celda (1 uc) el siguiente número de células (que en el modelo serían tratadas como una única célula):

$$\frac{l}{r_c} \cdot \frac{1}{n} \text{ (células/ lado de celda)}$$

Usaremos un $n = 200$, con lo que aproximadamente tendremos 50 células/lado de celda, es decir, osea $50^2 = 2500$ células por celda. En este caso cada celda mide de lado $0.06 \text{ cm} = 600 \mu m$ por tanto el factor de conversión es $1uc = 0,06cm$.

En cuanto a la extensión temporal del modelo, tenemos que cada step de la simulación equivale a 5 horas. Con esta equivalencia se pretende hacer simulaciones del orden de 120 días, donde consideramos el crecimiento del tumor, una terapia de 5 ciclos cada 4 semanas más el seguimiento correspondiente.

El conjunto de estados posibles es el siguiente:

<i>Estado</i>	<i>Descripción</i>	<i>Abreviatura</i>
0	Célula sana	HC
1	Célula tumoral proliferativa	PC
2	Célula tumoral quiescente	QC
3	Célula necrótica	NC
4	Célula Natural Killer	NK
5	Linfocito T Citotóxico	CTL
6	Estado inestable	US
7	Célula muerta	DC

Donde la configuración inicial consta de una única célula PC en el centro de la malla siendo el resto de celdas serán HC. Usamos el vecindario de Moore aplicado con distintos radios dependiendo del estado de la célula que estemos considerando. Las interacciones se modelan a través de funciones locales probabilísticas dependiendo de los diferentes estados que estén involucrados se describirán las probabilidades del fenómeno de forma distinta. En los siguientes puntos desarrollamos con mayor detalle estas características de nuestro modelo.

2.2. Aparición y proliferación tumoral

2.2.1. Fundamentos biológicos

La vida de una célula, tumoral o no, está regida por el ciclo celular, esto es, el conjunto de procesos por el cual la célula crece y se divide en dos células hijas. Las etapas del ciclo celular se representan por G1, S G2 y M, haciendo referencia a los distintos procesos de replicación de ADN y división. Estas células capaces de dividirse se denominan proliferantes o proliferativas. Además, existe una fase ajena al ciclo celular en la que las células se encuentran en un estado latente en el que no pueden dividirse. Este estado se denota por G0 y las células en él se denominan quiescentes.

El desarrollo de un tumor maligno requiere de mutaciones genéticas que den lugar a una célula capaz de iniciar un proceso proliferativo descontrolado y evitar la apoptosis o muerte celular programada. En la realidad, un tumor desarrollado comprende grandes áreas de necrosis central rodeadas por una capa de células quiescentes y proliferantes en rápida expansión que se desprenden continuamente de la superficie del tumor [31]. En general, Las transiciones de las células proliferativas y no proliferativas a las necróticas se rigen por los requisitos nutricionales de los tipos de células. Además, existe una limitación física del tamaño que puede alcanzar un tumor debido a la presión de confinamiento ejercida por el entorno del mismo [31].

Multicellular Tumor Spheroid

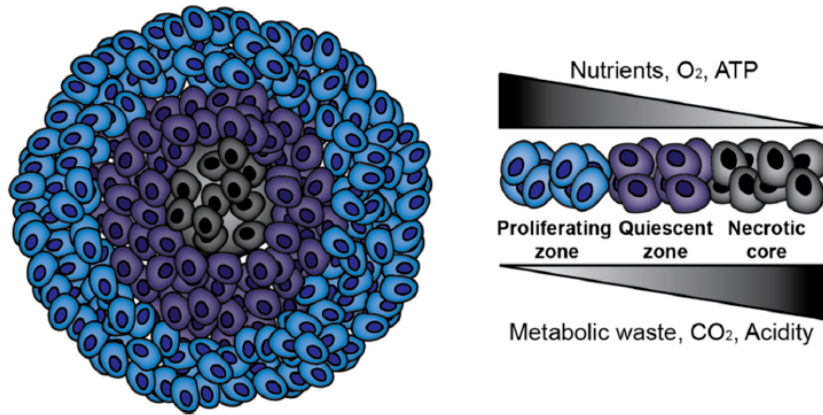


Figura 1: El tumor ideal adquiere forma de esferoide multicelular con un núcleo necrótico, una cáscara prolifera y un interior quiescente (Kamatar & Gunay et al., 2020).

Aunque en las primeras fases de proliferación de un tumor, los nutrientes se adquieren principalmente por difusión, eventualmente los tumores pueden pasar a estado de angiogénesis, esto es la formación de vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente en el organismo. [11]. Nuestro modelo no modelará esta fase del cáncer, por ello decimos que nuestro modelo se limitará a tumores avasculares.

2.2.2. Modelización de la proliferación tumoral en MSCAM

En el proceso de modelado de aparición y proliferación tumoral comenzaremos considerando los siguientes estados de celdas del MSCAM y las reglas de transición de las mismas.

- Consideramos los siguientes 4 estados:

0	Célula sana o espacio vacío	HC	2	Célula quiescente	QC
1	Célula proliferante	PC	3	Célula necrótica	NC

Tabla 1: Estados de las celdas referentes a la proliferación tumoral.

El estado *HC* hará referencia a las celdas ambiente del modelo. Representan tanto espacios vacíos entre los que el resto de células pueden moverse como tejido sano. El resto de estados hacen referencia a los tres tipos de células tumorales que se han descrito anteriormente.

- La configuración inicial del sistema es una única célula *PC* en el centro y el resto *HC*, ateniendo al origen monoclonal de los tumores.
- Las células proliferativas siguen una regla de transición estocástica. En cada paso, cada célula verificará si puede dividirse o no, donde la división en el modelo consistirá en la creación de dos nuevas *PC*, una en la localización de la célula original y otra en otra posición. Una célula *PC* puede dividirse con probabilidad $P_{div}(r)$ dada por:

$$P_{div}(r) = \rho_0 \left(1 - \frac{r}{R_{max}} \right) \quad (1)$$

Donde r es la distancia al centro del tumor (que coincide con el centro de la malla), ρ_0 es la probabilidad base de división y R_{max} es el tamaño máximo que puede alcanzar el tumor. Si $r > R_{max}$ asumimos probabilidad 0. Tanto $r > R_{max}$ como la dependencia con r modelan la presión de confinamiento existente en el entorno.

- Consideraremos tres radios que delimitan las distintas zonas del tumor: el radio medio del tumor R_t , la distancia hasta la frontera quiescente-prolífica R_p y el radio de la zona necrótica R_n . Mientras que R_t es un cálculo en tiempo de ejecución, R_p y R_n son modelados a través de una dependencia con una potencia $2/3$ de R_t . Esto refleja una relación superficie-volumen, que puede interpretarse biológicamente como el uso de nutrientes a través de una superficie.

$$R_t(t) = \frac{1}{N_F(t)} \sum_{i=1}^{N_F(t)} r_F(t) \quad (2)$$

$$R_p(t) = R_t(t) - a_p R_t(t)^{2/3} = R_t(t) - W_p(t) \quad (3)$$

$$R_n(t) = R_t(t) - (a_n + a_p) R_t(t)^{2/3} = R_t(t) - W_p(t) - W_q(t) \quad (4)$$

Donde $N_F(t)$ es el número de células tumorales en la frontera del tumor en el instante t y $r_F(t)$ la posición de cada una de estas células. En 3 y 4 hemos introducido también los anchos de corona prolífica W_p y quiescente W_q respectivamente (Figura 2).

- Además de la probabilidad P_{div} de división, establecemos como condición necesaria para que una *PC* prolifere que exista al menos una *HC* en un entorno de ella de radio ancho de corona proliferativa W_p , de forma que se explore de más cerca a más lejos de la célula.
- Una célula *PC* pasa a *QC* si $r < R_p$ o bien si alcanza un número límite de iteraciones sin dividirse, determinado aleatoriamente en su creación. Análogamente *QC* cambia a *PC* si $r \geq R_p$, representando el acceso o no a nutrientes.
- Una célula *QC* pasa a necrótica *NC* si $r < R_n$. El estado *NC* es inalterable. Estas células no son reparables por el organismo y el único método real de eliminarlas es la cirugía. [1].

- Además, a todas las comparaciones mencionadas con R_t y R_n se les ha añadido un factor aleatorio de manera que la comprobación sea con respecto a una variable aleatoria de esperanza R_t y R_n . De esta forma pretendemos añadir realismo a los cambios entre capas del tumor.

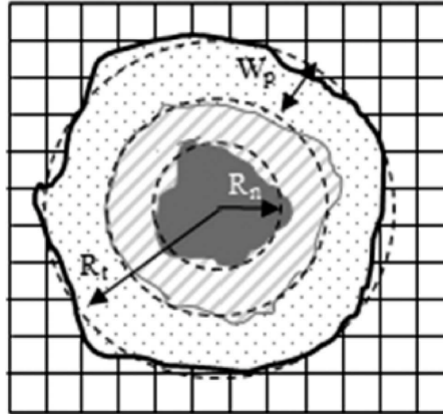


Figura 2: Estructura física del modelo como malla cuadrada (Pourhasanzade & Sabzpoushan, 2019)

2.3. Respuesta inmunológica

2.3.1. Fundamentos biológicos

La idea de que el sistema inmunitario interviene en el desarrollo del cáncer, mediante respuestas inmunitarias innatas y adaptativas para eliminar los patógenos microbianos y las células cancerosas aberrantes mediante la exploración del organismo no es nueva [40]. De hecho, es, precisamente, un fallo en la vigilancia de las células tumorales por parte del sistema inmunitario o una insuficiencia en la supresión inmunitaria de las células tumorales, el desencadenante del crecimiento tumoral y la invasión tisular cancerígena [35, 34].

Las células inmunitarias innatas (dendríticas y natural killer) y las adaptativas (linfocitos T y B) intervienen en el microentorno tumoral, comunicándose entre sí mediante la producción de citocinas y quimiocinas como método de señalización y reclutación [18, 41, 42]. Aunque son muchas las células inmunitarias que intervienen en el tumor (macrófagos, monocitos, Natural Killer, linfocitos T y B, etc.), las células inmunitarias más activas contra el tumor son las Natural Killer (NK) junto a los Macrófagos Asociados a Tumores (TMA) por parte del sistema innato y los Linfocitos T Citotóxicos (CTL) por parte del sistema adaptativo [43]. El sistema inmunitario es, por tanto, un elemento fundamental en la localización y acción contra el cáncer, por lo que su integración dentro del modelo resulta indispensable.

En el proceso de acción inmunitaria intervienen varios procesos (o fases) que pueden resumirse en: búsqueda y localización de células tumorales, respuesta immuno-innata (reconocimiento y acción immune general), activación de células T, generación y viaje de CTL al tumor, respuesta immuno-adaptativa (infiltración y acción específica antitumoral) [44].

2.3.2. Modelización del sistema immune en MSCAM

Para modelizar el sistema immune dentro del modelo MSCAM, es necesario añadir al modelo previo de crecimiento tumoral avascular ciertos elementos que describiremos a continuación, y que comprenden nuevos estados, variables y reglas de transición. Más concretamente:

- Se contemplan 4 nuevos estados para las celdas:

4	Célula Natural Killer	NK	6	Célula inestable	US
5	Linfocito T Citotóxico	CTL	7	Célula en muerte programada	DC

Tabla 2: Estados de las celdas referentes al S.I.

Los estados NK y CTL representan a los agentes del sistema inmune innato y adaptativo respectivamente. Los estados US y DC corresponden a estados derivados de las acciones inmunes contra el tumor. En adelante, veremos las caracterizaciones y propiedades de cada uno de estos estados de forma detallada.

- La presencia de antígenos como sustancia atractiva para los agentes inmunes del sistema innato, es modelada a través de un modelo de difusión, de forma que cada vez que una PC prolifera, en las nuevas zonas de proliferación se deposita una pequeña cantidad ς_{PC} de antígeno que se difunde a sus vecinos (Moore). Esta señal de antígenos será enriquecida por las células inmunes cuando entren en contacto con células tumorales, secretando una pequeña cantidad ς_I .
- Dado que se considera que la proliferación tumoral se debe a la falta de acción del sistema inmune, en el modelo no se consideran celdas inmunes hasta que el tumor llega a cierto tamaño. A partir de entonces, se fija una pequeña proporción de celdas de células pertenecientes al sistema inmune innato, que se mantendrá como umbral, v_{NK} durante todo el proceso. Más concretamente, en cada paso se inspeccionará cada celda HC y será reemplazada por una NK de acuerdo a la probabilidad:

$$P_{bNK} = \max \left\{ 0, v_{NK} - \frac{1}{n_{cell}} |\{c \in lattice \mid state(c) = NK\}| \right\} \quad (5)$$

- Dichas células realizan caminos aleatorios guiadas probabilísticamente por la señal de antígenos. Cuando estas células entran en contacto con una célula tumoral, se dan dos procesos. Por una parte, intentan destruirla. El destino de esta célula tumoral depende de la capacidad citotóxica intrínseca de las células inmunitarias así como de la resistencia adquirida por las células tumorales y el daño sufrido por estas, más concretamente la probabilidad de que una célula tumoral desaparezca a causa de una acción de una célula inmune corresponde a:

$$P_{lys}(c_t, c_i) = \min \{1, 2 - \exp(0,69 \cdot (\mathcal{R}(c_t) - \mathcal{D}(c_t) - \mathcal{T}(c_i)))\} \quad (6)$$

\mathcal{R} representa la resistencia de las células tumorales ante la acción de las células inmunes. Este parámetro nos permite modelar la resistencia intrínseca de las células así como la adquirida por las propias células tumorales. \mathcal{D} representa el daño sufrido por una célula tumoral a causa de la acción inmune y \mathcal{T} la capacidad citotóxica de las distintas células inmunes. Este último, nos permite representar la diferente efectividad de las células innatas (NK) y las adaptativas (CTL) así como los microentornos tumorales inmunodeprimidos.

- Cuando una célula tumoral muere a causa de la acción inmune, dicha célula pasa a un estado inestable, y muere tras un cierto número de pasos, pudiéndose regenerar (reparación tisular) si posee a su alrededor 5 o más células sanas.
- En caso contrario (la célula tumoral resiste), entonces sufre cierto daño debido al conflicto IC vs TC , pero también adquiere cierto incremento en su resistencia al sistema inmune. La resistencia se propaga en el proceso de proliferación tumoral, mientras que el daño es restablecido a 0 cada vez que la célula es reemplazada en el proceso de proliferación.
- Como parte del proceso de reclutación, cuando una célula inmune (NK o CTL) destruye una célula tumoral, se explora cada celda no tumoral que la rodea, que pasa a ser una célula inmune del mismo tipo con probabilidad:

$$P_{rec} = \exp \left(-\frac{1}{\xi^2} \cdot \left(\sum_{i \in \eta_1} T_i \right)^{-2} \right) \quad (7)$$

Donde ξ representa el factor de reclutamiento. De manera que, cuanto mayor sea el factor de reclutamiento y el número de células cancerosas a su alrededor, mayor será el número de células reclutadas. Nótese además que la reclutación de una *CTL* puede sustituir a una *NK* pero no al revés.

- Adicionalmente, en el proceso de respuesta del sistema innato y la activación del sistema inmune, tras cualquier conflicto *TC vs NK* la célula *NK* desaparece, cambiando de estado a una celda *CTL* que permanecerá inactiva durante cierto tiempo hasta que el sistema adaptativo se considere activo.
- A diferencia de las *NK*, las células *CTL* pueden ejecutar varios ataques (secuenciales) contra las células tumorales. Además, al igual que las células *NK*, los agentes inmunológicos mueren al cabo del tiempo. La probabilidad de que una célula inmune desaparezca, dando lugar a una célula sana, viene dada por:

$$P_{dI} = \exp \left(-\frac{1}{\lambda_I \cdot age + fights^\sigma} \right) \quad (8)$$

Donde *age* representa el número de pasos que lleva activa la célula inmune y λ_I el factor de longevidad de las células inmunes, *fights* representa el número de conflictos en los que ha participado la célula y σ el factor de regulación de la supervivencia (sólo para los *CTL*).

2.4. Acción farmacológica

2.4.1. Fundamentos

Desde principios de siglo hemos podido observar una sorprendente evolución en lo que al tratamiento del cáncer se refiere, y más aún en relación con la técnica conocida como quimioterapia. Tal y como explica Abou-Jawde en [45], el estudio en este tipo de tratamiento ha pasado a centrarse en encontrar un fármaco tal que, con elevadas dosis periódicas, maximice la actividad antitumoral, al tiempo que minimice los efectos adversos (AE).

Siguiendo esta línea, la quimioterapia ha experimentado un gran desarrollo[45], llegando a ser el principal tratamiento de las enfermedades tumorales[46, 47, 48], siendo el siguiente reto el ya explicado en el anterior párrafo, el alcanzar un equilibrio entre eficacia y eficiencia.

En la eficacia de la quimioterapia se puede considerar que, fijado un fármaco o combinación de estos, intervienen distintos factores, tales como podrían ser el estadio de inicio del tratamiento t_{ap} , el número de ciclos o dosis n_d , el periodo t_{per} entre dosis, el tiempo τ de acción de cada una de estas y, por supuesto, la farmacorresistencia tumoral, con el efecto adverso asociado. Esta farmacorresistencia, ya sea intrínseca, es decir, propia de la célula, o bien inducida por el tratamiento, puede dar lugar a células resistentes *stem/non-stem*, capaces de llevar a cabo la repoblación tumoral y contrarrestar el efecto del tratamiento.

Por último, es importante recalcar la existencia de diferentes tratamientos quimioterapéuticos que, siendo eficaces, son también eficientes, entendiéndose con esto que son dirigidos, esto es, que afectan considerablemente más a células tumorales que a células sanas, y no solo eso, sino que además gracias

dicha propiedad son capaces de paliar la inmunosupresión que podría causar el mismo tratamiento [49, 45].

2.4.2. Modelización de la acción farmacológica en MSCAM

Empezamos considerando algunas cuestiones generales del modelo, basadas en los aspectos mencionados en la última sección, siguiendo las ideas presentes en [1].

- A la vista de las cuestiones de farmacorresistencia, resulta interesante considerar dos tipos de células, a saber, *DRC* y *DSC*, las resistentes al fármaco y las que no, respectivamente. Para implementar esta cuestión, el procedimiento por el que se ha optado es el de añadir un atributo para cada célula, sea tumoral o no, de forma tal que con el valor booleano dado a *drug-res?* distingamos a las células *DRC* de las *DSC*.
- En lo referido a la proliferación, es conveniente incluir como posibles comportamientos, dependiendo de si las células son *DRC* o *DSC*, la posibilidad de la división simétrica y la de la división asimétrica. No entraremos en cuestiones de cambio de un comportamiento a otro, suponiendo fijo el mismo para toda célula a lo largo de cada simulación.
- Como mencionábamos en la anterior sección, existen múltiples fármacos que son eficientes, en el sentido de no solo dañar a las células tumorales, sino también reducir al mínimo los efectos adversos, daños causados a las células sanas. Teniendo esta idea en mente, así como las diferentes particularidades de cada una de las células consideradas, resulta adecuado contar con distintas tasas de muerte por grupos ante la quimioterapia.

Vistas las cuestiones generales mencionadas, pasamos a describir los parámetros principales del modelo, incluyendo una pequeña discusión sobre posibles valores que podrán tomar, basados en experimentos previos.

- t_{ap} indica el estadio de inicio del tratamiento, momento a partir del cual el fármaco debería empezar a hacer efecto.
- n_d representa el número de ciclos o dosis que conformarán el tratamiento.
- n indica el ciclo en el que nos encontramos en cada momento. Se entiende que para $t < t_{ap}$ tratamos con $n = 0$.
- t_{per} es el periodo de espera entre dosis, en el cual tanto células tumorales como sanas se recuperan.
- τ muestra el tiempo de acción de las dosis, tomado en la literatura, habitualmente, como 20.
- t_{ad} representa el intervalo de tiempo necesario para que las células no resistentes actualicen su resistencia, representando este comportamiento la resistencia adquirida a lo largo del tiempo.

Una vez hemos hecho ciertas consideraciones y hemos añadido los parámetros más relevantes en el modelo, es el momento de añadir el efecto de la quimioterapia sobre la evolución del tumor.

- Primeramente, el efecto más claro de la quimioterapia es el de la inducción de la muerte celular, aplicable a todas las células sensibles al mismo con cierta probabilidad. Por ello, ignoramos a las células *DRC* en este caso. Se considera, por lo tanto, para cada i tipo de célula, $i \in \{PC, QC, NK, CTL, HC\}$ la siguiente probabilidad de muerte por grupos, inspirada en (5), de [1]:

$$p_D^i(t) = \gamma'_i k_i e^{-c_i(t-t_n)}, \quad \text{con } t \in [t_n, t_{n+1}] = [t_{ap} + (n-1) \cdot t_{per}, t_n + \tau], \quad (9)$$

donde n denota al número del ciclo en el que nos encontramos, $n \in \{1, 2, \dots, n_d\}$.

- En segundo lugar, se incluye la siguiente evolución para cada célula, modelando el factor de la resistencia adquirida tras varias dosis del fármaco:

$$\gamma'_i = \gamma_i \theta, \quad (\theta \sim \mathcal{U}(0,90,1)) \quad (10)$$

Con (6) actualizamos el factor γ , si bien el momento de mejora, tal y como hemos dejado caer previamente, debe ser controlado con un parámetro adicional, de forma tal que seamos capaces de evitar descensos o, equivalentemente, adaptaciones al medicamento demasiado rápidas. Veamos como ejemplo, para mostrar esto, que si actualizásemos en cada marca temporal, suponiendo $\theta = 0,99$, en 2 semanas, a 3 evoluciones por día, nos encontraríamos con valores de γ' reducidos en un 65 %, y eso para un valor eleado de θ . Por lo tanto, proponemos como parámetro de control t_{ad} , cuyo valor habrá que determinar más adelante, experimentalmente.

- Por último, la tercera forma en la que la quimioterapia afecta favorablemente a la reducción del volumen tumoral es disminuyendo la probabilidad ρ de proliferación, situación que modelamos con la siguiente expresión actualizada para ρ' :

$$\rho'_0(t) = \rho_0 e^{c_{PC} (t-(t_n+\tau))}, \quad t \in [t_n, t_{n+1}] \quad (11)$$

Notemos que, tanto para el caso de 11 como para el de 9, debido a que γ' no se actualiza salvo cuando pasan t_{ad} marcas temporales, el único parámetro que determina la actualización de estas dos variables no es otro sino el tiempo t .

Con esto concluye la descripción del efecto de la terapia farmacológica en el modelo MSCAM, definida, como hemos visto, a través de ciertos atributos propios de las células, parámetros que determinan el efecto del tratamiento en diversos aspectos y, por último, las ecuaciones que regulan tanto la muerte como la división celular.

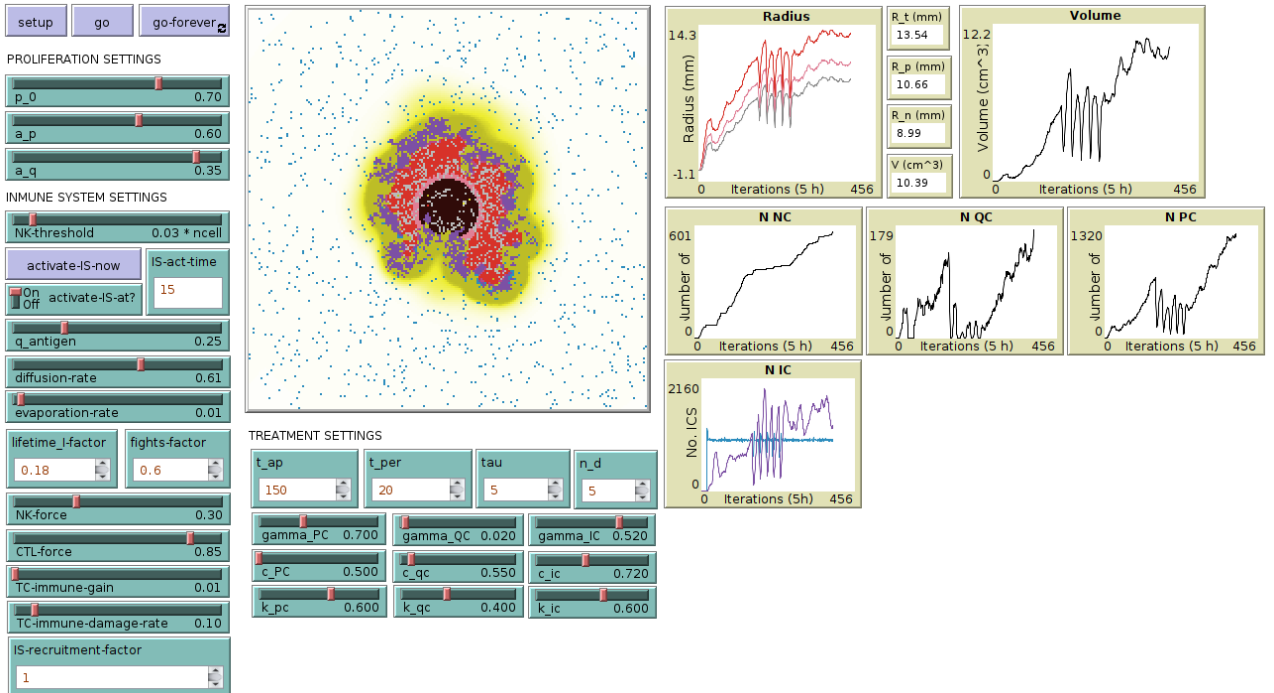


Figura 3: Visión de la interfaz Netlogo para MSCAM

3. Implementación

Para poder validar el modelo propuesto se ha realizado, de forma fiel a lo descrito, una implementación del modelo propuesto MSCAM utilizando la plataforma NetLogo [50]. En esta sección daremos una breve descripción de la implementación realizada y sus componentes, tanto a nivel de parámetros del modelo como a nivel de interpretaciones de la visualización.

Dado que el modelo propuesto corresponde a un modelo basado en un autómata celular, la implementación se ha realizado como tal, de manera que se considera un mallado de unas 200 x 200 celdas que van cambiando de estado, variando consecuentemente sus propiedades (ver Tabla 3). Además de las propiedades individuales de cada célula, se consideran algunos parámetros y propiedades globales en el modelo (ver Tabla 4) que intervienen, según el modelo expuesto anteriormente, en la implementación de los procesos. Más concretamente:

- **Modelo de proliferación tumoral.** Incluye la modelización de la proliferación de las células PC, la pérdida funcional por falta de nutrientes ($PC \rightarrow QC$) y la necrotización ($QC \rightarrow DC$).
- **Modelo de Sistema Inmune.** Contempla la señalización mediante antígeno de la proliferación tumoral, la activación inmune innata (búsqueda aleatoria + conflicto NK vs TC) y la respuesta adaptativa (generación CTL + conflicto CTL vs TC).
- **Modelo quimioterapéutico.** Incluye la modelización de la acción farmacológica (muerte celular) y la adaptación al fármaco, la limitación en la capacidad proliferativa, así como la diferenciación simétrica y asimétrica DSC/DRC.

PROPIEDAD	TIPO	DESCRIPCIÓN
PROPIEDADES GENERALES		
state	$\text{int} \in \{0, \dots, 7\}$	Estado actual de la celda. 0: HC, 1: PC, 2:QC, 3:NC, 4:NK, 5:CTL, 6:US, 7:DC.
r	float	Distancia al centro de la malla (centro del tumor).
tumor-cell?	bool	Denota si una célula es tumoral o no (PC, QC o NC).
age	int	Denota la edad de la célula TC o US.
limit	int	Vida máxima de la célula. Utilizada en el paso $PC \rightarrow QC$ y $US \rightarrow DC/\text{previous_state}$
previous-state	$\text{int} \in \{0, \dots, 7\}$	Estado inmediatamente anterior de la celda US.
PROPIEDADES ESPECÍFICAS PARA EL SISTEMA INMUNE		
antigen	$\text{float} \in [0, 1]$	Fuerza de la señal de antígeno en la celda.
immune-res	$\text{float} \in [0, 1]$	Resistencia adquirida al Sistema Inmune.
immune-dam	$\text{float} \in [0, 1]$	Daño causado a la célula tumoral debido al S.I.
fight	$\text{float} \in [0, 1]$	Números de conflictos de una CTL.
PROPIEDADES ESPECÍFICAS PARA EL TRATAMIENTO		
is-DRC?	bool	Refleja si una célula tumoral es resistente a la quimioterapia (DRC) o no (DSC).
n_dead	$\text{int} \in \{1, \dots, 5\}$	Número de consumiciones de fármaco antes del efecto del fármaco sobre una célula

Tabla 3: Tabla de atributos de las celdas en el modelo MSCAM

<i>PARÁMETRO</i>	<i>TIPO</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>
PARÁMETROS DEBIDOS A PROLIFERACIÓN		
p_0	float $\in [0, 1]$	Probabilidad base de proliferación tumoral
a_p	float $\in [0, 1]$	Anchura base de la zona prolífera.
a_q	float $\in [0, 1]$	Anchura base de la zona quiescente.
R_max	float	Radio máximo alcanzable por el tumor debido a la necesidad de nutrientes (fijado a 38mm).
PARÁMETROS DEBIDOS A SISTEMA INMUNE		
NK_tr	float $\in [0, 1]$	Cantidad base de células NK.
IS-act-time	int	Momento de activación de sistema inmune.
q_antigen	float $\in [0, 1]$	Cantidad base de adición de antígeno.
diffusion-rate	float $\in [0, 1]$	Tasa de difusión de antígeno a células aledañas.
evaporation-rate	float $\in [0, 1]$	Tasa de evaporación de antígeno.
lifetime_Ifactor	float $\in [0, 1]$	Factor de desaparición de IC debido a la edad.
lifetime_Ifactor	float $\in [0, 1]$	Factor de desaparición de CTL debido al número de conflictos.
NK_force	float $\in [0, 1]$	Fuerza de acción de las células NK.
CTL_force	float $\in [0, 1]$	Fuerza de acción de las células CTL.
TC_immune_gain	float $\in [0, 1]$	Tasa de adquisición de resistencia a SI de TC.
TC_immune_damage	float $\in [0, 1]$	Tasa de de daño de TC debido a un conflicto con SI.
TC_immune_damage	int	Número de células IC reclutadas.
PARÁMETROS DEBIDO AL TRATAMIENTO		
t_ap	int	Momento de aplicación de la terapia.
t_per	int	Intervalo entre suministro de dosis
tau	int	Duración del efecto de cada dosis del fármaco
n_d	int	Número de dosis totales aplicadas en el tratamiento
gamma_PC	float	Tasa base de resistencia de PC al fármaco
gamma_QC	float	Tasa base de resistencia de QC al fármaco
gamma_IC	float	Tasa base de resistencia de IC al fármaco
c_PC	float	Factor de atenuación del fármaco para PC
c_QC	float	Factor de atenuación del fármaco para QC
c_IC	float	Factor de atenuación del fármaco para IC
k_PC	float	Tasa base de muerte debido al fármaco para PC
k_QC	float	Tasa base de muerte debido al fármaco para QC
k_IC	float	Tasa base de muerte debido al fármaco para IC

Tabla 4: Tabla de parámetros del modelo MSCAM

La implementación puede consultarse abiertamente en el repositorio de *github* asociado a este trabajo: <https://github.com/julgalalv/chemotherapy-effects-MSCAM>.

4. Resultados y discusión

Incluimos en esta sección tanto los resultados obtenidos como una discusión de los mismos, mencionando algunas fuentes comparativas con fin de realizar una validación/valoración del modelo. Para las simulaciones, se considera una malla bajo condiciones de contorno periódicas.

Para todos los escenarios, se contempla inicialmente una única célula en el centro del entramado, asumida como PC. La consideración del centro como punto de partida espacial tiene como objetivo proporcionar una mejor ilustración gráfica y visualización del crecimiento del tumor. En cuanto al tiempo, las simulaciones se realizan con pasos de tiempo de 5 horas.

Consideraremos distintos escenarios a fin de validar diferentes comportamientos del modelo y/o estrategias terapéuticas aplicables. En primer lugar, comenzaremos validando el modelo de crecimiento/proliferación tumoral (en ausencia de sistema inmune y tratamiento farmacológico). Pasaremos después a estudiar los comportamientos emergentes de la interacción de las células tumorales con el Sistema Inmune, finalizaremos el estudio con la evaluación del modelo de acción farmacológica, a fin de poder reportar el efecto de diferentes estrategias y factores que puedan influir en el desarrollo tumoral y la eficacia farmacológica.

4.1. Validación del Modelo de Crecimiento

En una primera instancia, el modelo MSCAM trata de capturar el comportamiento macroscópico de un sistema modelando las interacciones entre sus agentes microscópicos. Por lo tanto, debemos demostrar que SCAM, que es un modelo microscópico, puede reflejar la dinámica macroscópica de un sistema de crecimiento tumoral. La figura 4 muestra el desarrollo del crecimiento (de varios parámetros del desarrollo de las células tumorales) en función del tiempo.

Realizando un análisis comparativo de las gráficas obtenidas respecto de las propuestas en el artículo de referencia [1] (en las que utilizan verificación basada en datos experimentales), es directo observar

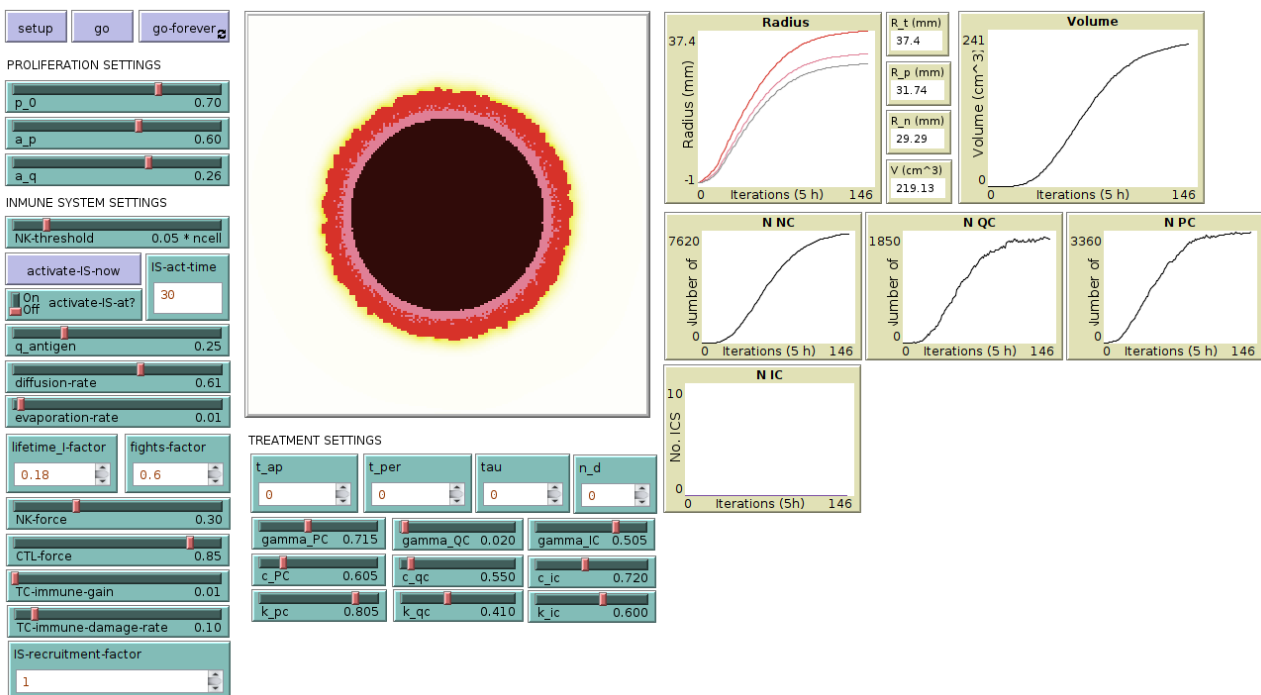


Figura 4: Simulación de proliferación tumoral

la clara similitud en el comportamiento del modelo. Biológicamente, puede observarse como (a pesar de que sólo se ha modelado las interacciones microscópicas) se obtiene un desarrollo macroscópico en forma de multiesferoide celular con estratificación en zona proliferativa, quiescente y necrótica, compatible con lo ya se expuesto en los fundamentos correspondientes.

4.2. Validación del Modelo Inmunológico

Efectivamente, en la Figura figura 5 (arriba) se puede comprobar que el modelo se ajusta a lo comentado en los fundamentos biológicos acerca de la vigilancia del sistema inmune. Si habilitamos el sistema activo desde el primer momento, el mismo consigue eliminar las células tumorales de manera

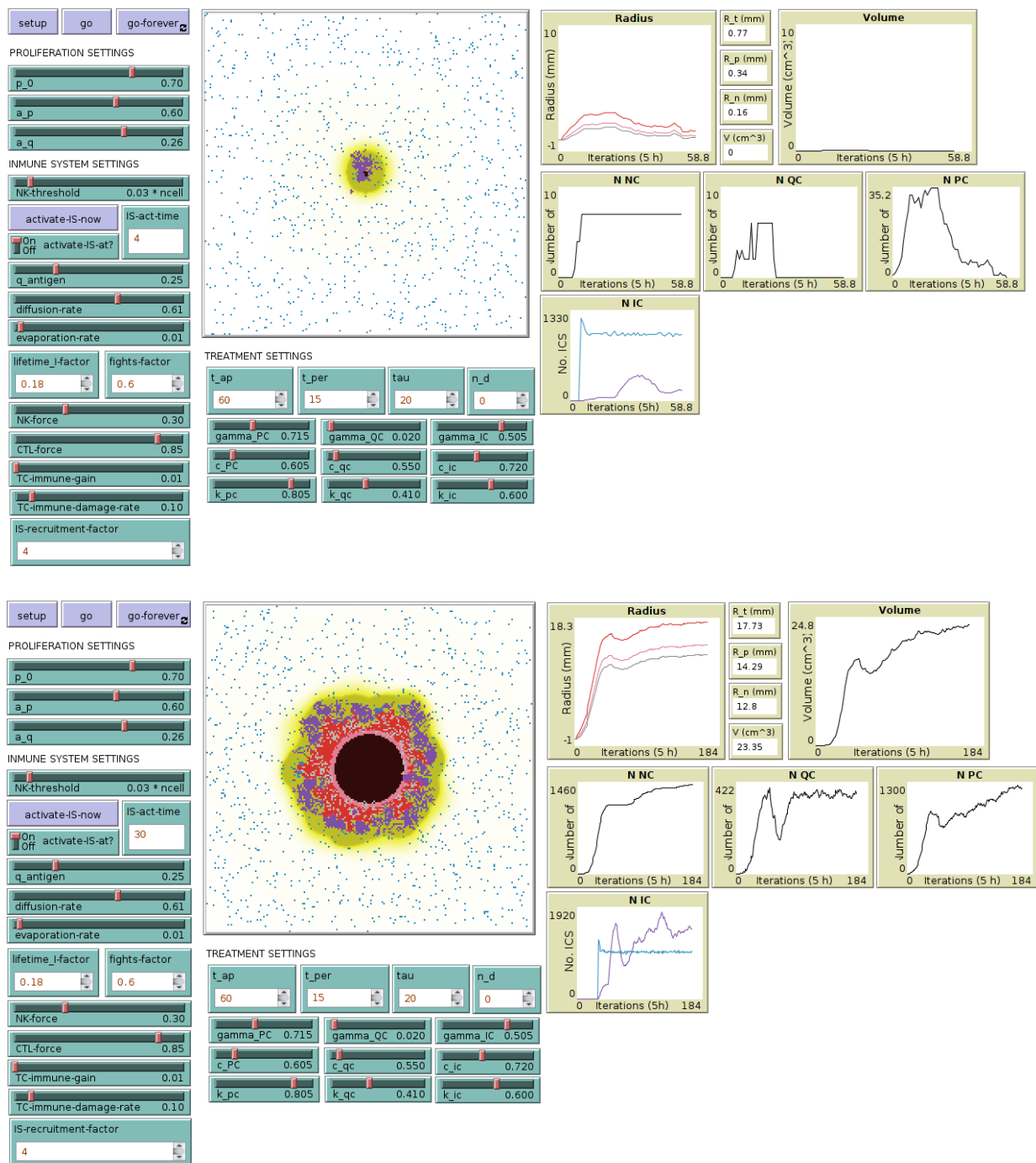


Figura 5: Simulación del modelo sin Sistema Inmune y sin Acción Farmacológica

natural. Por ello, para poder observar el comportamiento en condiciones reales (ante un fallo en la vigilancia por parte del sistema inmune), establecemos la activación del mismo en el paso 30. De esta forma puede observarse el comportamiento expuesto a nivel biológico, con el retardo CTL y la mayor capacidad de destrucción tumoral.

Es notorio también que, inicialmente, la acción del sistema inmune específico es eficaz en la eliminación de células tumorales, sin embargo, pasado un tiempo deja de serlo, precisamente debido a la resistencia adquirida por parte de las células tumorales. Nótese que tras cierto número de pasos la cantidad de CTL es grande, lo que provocaría, desde un punto de vista biológico, la inflamación de la región, comportamiento compatible con la biología y sintomatología expuesta para muchos tipos tumorales en la literatura.

4.3. Estudio del efecto farmacológico

En esta punto nos centraremos en el estudio del sistema farmacológico (en conjunción con el SI), valorando la posible influencia de los parámetros asociados a la terapia, con el objetivo de buscar puntos clave que puedan ayudar al diseño de estrategias adecuadas para controlar el tamaño tumoral evitando los daños colaterales al tejido sano, sobre todo en las células inmunes, que también colaboran en la acción antitumoral.

Tras realizar distintos experimentos con varios parámetros hemos extraído algunas conclusiones que se adecuan a los efectos reportados clínicamente:

- *Efecto del punto de inicio del tratamiento:* La iniciación del tratamiento influye en gran medida en la capacidad para poder controlar/eliminar el tumor. Téngase en cuenta que el retraso en el inicio del tratamiento provoca una mayor presencia de células PC, por tanto una mayor presencia (probabilísticamente) de células DRC, inmunes a la terapia. Además el número de células necróticas (NeC) es proporcional a la demora en el inicio de la terapia: cuanto más se retrase el inicio de la terapia, más células tumorales se formarán, conllevando este hecho también una disminución de las células inmunitarias que llegan al tejido reduciéndose considerablemente la aportación del SI en el control del crecimiento del tumor.
- *Efecto de la efectividad y duración del fármaco.* Es claro que cuando se maximiza la tasa de acción contra las células tumorales, resulta mucho más fácil controlar el crecimiento del tumor, sobre todo cuando el fármaco tiene cierta duración y se administra en periodos cercanos a esa duración (sin excederlo), siempre teniendo en cuenta que una dosis muy alta (o equivalentemente muchas inoculaciones en muy poco espacio de tiempo) serían inasumibles para el organismo. Complementariamente, suponiendo constantes n_d y t_{per} , cabe destacar que un valor demasiado pequeño para τ podría desembocar en la ausencia de efecto por parte del fármaco, no pudiendo provocar respuesta alguna en el sistema antes de desaparecer del organismo. De forma que maximizar el tiempo de acción de los fármacos (investigación farmacológica) resulta claramente beneficioso para el control tumoral.
- *El factor de resistencia y la importancia del S.I.* Si bien es verdad que la quimioterapia tiene un efecto potente en las fases iniciales de la terapia, después su efecto es mucho menos notable, sobre todo en tanto en cuanto las células DRC se reproducen y las DSC van adquiriendo cierta resistencia a la misma.

En el caso de las DSC, se ha probado que combinaciones de distintos tipos de fármacos y terapias (radioterapia, etc.) que intenten evitar la adaptación a un tipo concreto de fármaco son una estrategia efectiva para una buena parte de los pacientes (dependiendo también del tipo de cancer), además el refuerzo del sistema inmune (inmunoterapia) ha resultado en muchos casos

altamente beneficioso para los pacientes, en los que se produce, con altísima frecuencia, una immuno-depresión severa.

Este factor es, ya de por sí, indeseable (para otras posibles enfermedades, etc.) pero también para el propio desarrollo tumoral. Téngase en cuenta que, en el caso de las DRC es el sistema inmune el encargado de luchar activamente contra ellas, de manera que, una debilitación excesiva del sistema inmune impide la acción contra estas células y el fracaso de la terapia. De hecho, son muchos los estudios clínicos recientes que muestran los beneficios de la inmunoterapia en muchos tipos de cáncer.

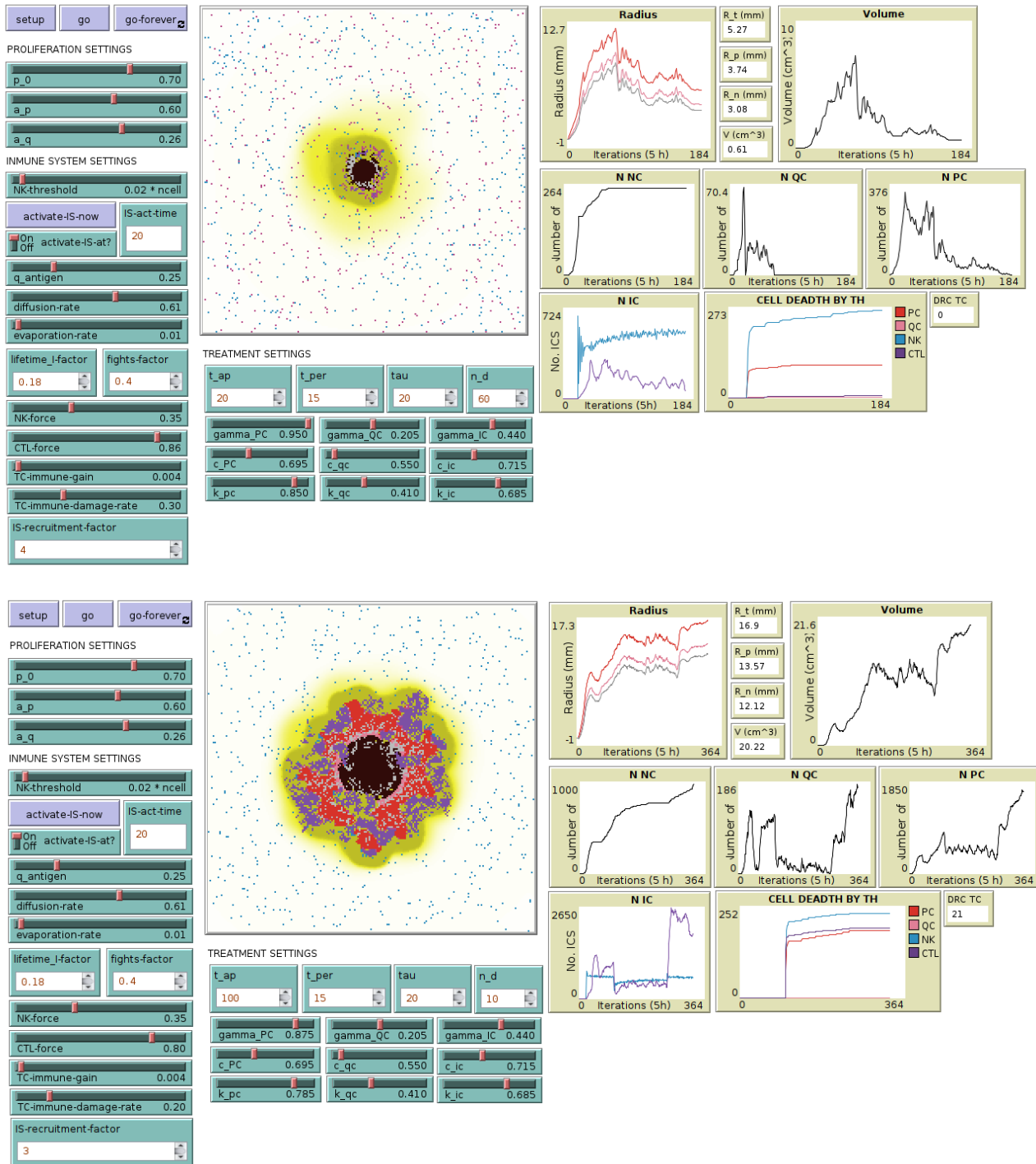


Figura 6: Simulación del modelo con Acción Farmacológica y SI (inicio, duración y sistema inmune)

5. Conclusiones

En general, el modelado del crecimiento tumoral avascular es una herramienta útil a la hora de mejorar nuestra comprensión de este procedimiento, así como proporcionarnos información sobre el comportamiento del cáncer ante determinadas fuerzas externas, más concretamente el sistema inmune y el uso de fármacos. Siguiendo dicha línea, en este trabajo proponemos un modelo basado en autómatas celulares estocásticos que permiten capturar algunos comportamientos bien estudiados de la biología del cáncer. En concreto, en este estudio nos centramos en el modelado computacional de tres procesos clave en el desarrollo tumoral avascular, que han sido reflejados en numerosos estudios clínicos: el crecimiento tumoral, el efecto del sistema inmune y la acción farmacológica, centrándonos en este último caso en el tratamiento más común ante las afecciones tumorales, la quimioterapia, aunque recientemente existe un crecimiento en los estudios que proponen la inmuno-terapia como una técnica complementaria y eficaz, lo cuál es apoyado por los resultados obtenidos con nuestro modelo.

Partiendo del modelo SCAM de [1], hemos modificado algunas expresiones fundamentales, como se ha desglosado en la Sección 2, simplificando en muchos casos la interpretabilidad de las mismas, y justificando además nuestras decisiones de cara a la implementación realizada en la Sección 3, con el objetivo de facilitar la comprensión del modelo y comprobar si las expresiones propuestas permiten capturar los comportamientos característicos del cancer. Para ello, los resultados arrojados permiten validar algunos comportamientos bien relatados en la literatura como son los modelos de crecimiento y acción inmunológica natural, así como distintos aspectos asociados al tratamiento quimioterapéutico entre los que destacan, la importancia en la temprana detección e inicio del tratamiento, la efectividad y duración de la acción farmacológica, el factor de resistencia adaptativa al fármaco y la importancia del sistema inmune en el proceso de lucha antitumoral, incluso en presencia de la acción farmacológica.

Finalmente, aunque sí se ha podido observar que el modelo responde —aproximadamente según lo esperado— a las dinámicas propias la evolución del cáncer sí sería preciso hacer un mayor estudio y ajuste de las ecuaciones propuestas tanto a nivel inmunológico como a nivel quimioterapéutico, así como llevar a cabo un análisis más específico y exhaustivo de la influencia de los parámetros en el desarrollo tumoral, a fin de mejorar la fiabilidad del modelo y la capacidad de estudio de estrategias terapéuticas frente a las afecciones tumorales.

Referencias

- [1] Fateme Pourhasanzade and S. H. Sabzpoushan. A cellular automata model of chemotherapy effects on tumour growth: targeting cancer and immune cells. <https://doi.org/10.1080/13873954.2019.1571515>, 25(1):63–89, jan 2019.
- [2] Marco Gerlinger, Nicholas McGranahan, Sally M. Dewhurst, Rebecca A. Burrell, Ian Tomlinson, and Charles Swanton. Cancer: Evolution Within a Lifetime. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092314>, 48:215–236, nov 2014.
- [3] Doris P. Tabassum and Kornelia Polyak. Tumorigenesis: it takes a village. *Nature Reviews Cancer* 2015 15:8, 15(8):473–483, jul 2015.
- [4] J. L. Hartman IV, B. Garvik, and L. Hartwell. Principles for the buffering of genetic variation. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5506):1001–1004, 2001.
- [5] Jason D. Morken, Aaron Packer, Rebecca A. Everett, John D. Nagy, and Yang Kuang. Mechanisms of Resistance to Intermittent Androgen Deprivation in Patients with Prostate Cancer Identified by a Novel Computational Method. *Cancer Research*, 74(14):3673–3683, jul 2014.
- [6] Gloria V. Echeverria, Zhongqi Ge, Sahil Seth, Xiaomei Zhang, Sabrina Jeter-Jones, Xinhui Zhou, Shirong Cai, Yizheng Tu, Aaron McCoy, Michael Peoples, Yuting Sun, Huan Qiu, Qing Chang,

- Christopher Bristow, Alessandro Carugo, Jiansu Shao, Xiaoyan Ma, Angela Harris, Prabhjot Mundi, Rosanna Lau, Vandhana Ramamoorthy, Yun Wu, Mariano J. Alvarez, Andrea Califano, Stacy L. Moulder, William F. Symmans, Joseph R. Marszalek, Timothy P. Heffernan, Jeffrey T. Chang, and Helen Piwnica-Worms. Resistance to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer mediated by a reversible drug-tolerant state. *Science Translational Medicine*, 11(488), apr 2019.
- [7] Leland H. Hartwell, John J. Hopfield, Stanislas Leibler, and Andrew W. Murray. From molecular to modular cell biology. *Nature* 1999 402:6761, 402(6761):C47–C52, dec 1999.
- [8] Mark L. Siegal and Aviv Bergman. Waddington’s canalization revisited: Developmental stability and evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16):10528–10532, aug 2002.
- [9] Barbara Di Ventura, Caroline Lemerle, Konstantinos Michalodimitrakakis, and Luis Serrano. From in vivo to in silico biology and back. *Nature* 2006 443:7111, 443(7111):527–533, oct 2006.
- [10] A C Burton. Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion. *Growth*, 30(2):157–176, jun 1966.
- [11] A R Anderson and M A Chaplain. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, 60(5):857–899, sep 1998.
- [12] ABDELGHANI BELLOUQUID, ELENA DE ANGELIS, and DAMIAN KNOPOFF. FROM THE MODELING OF THE IMMUNE HALLMARKS OF CANCER TO A BLACK SWAN IN BIOLOGY. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 23(05):949–978, aug 2012.
- [13] J Smolle and H Stettner. Computer simulation of tumour cell invasion by a stochastic growth model. *Journal of theoretical biology*, 160(1):63–72, jan 1993.
- [14] S H Sabzpozoushan and Fateme Pourhasanzade. A new method for shrinking tumor based on microenvironmental factors: Introducing a stochastic agent-based model of avascular tumor growth. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 508:771–787, 2018.
- [15] Mark Robertson-Tessi, Robert J. Gillies, Robert A. Gatenby, and Alexander R.A. Anderson. Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. *Cancer research*, 75(8):1567–1579, apr 2015.
- [16] H. M. Byrne, T. Alarcon, M. R. Owen, S. D. Webb, and P. K. Maini. Modelling aspects of cancer dynamics: a review. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 364(1843):1563–1578, jun 2006.
- [17] Wayne Materi and David S Wishart. Computational systems biology in cancer: modeling methods and applications. *Gene regulation and systems biology*, 1:91–110, sep 2007.
- [18] V A Kuznetsov, I A Makalkin, M A Taylor, and A S Perelson. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of mathematical biology*, 56(2):295–321, mar 1994.
- [19] Steffen Eikenberry, Craig Thalhauser, and Yang Kuang. Tumor-Immune Interaction, Surgical Treatment, and Cancer Recurrence in a Mathematical Model of Melanoma. *PLOS Computational Biology*, 5(4):e1000362, apr 2009.
- [20] Raluca Eftimie, Jonathan L. Bramson, and David J.D. Earn. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of mathematical biology*, 73(1):2–32, jan 2011.
- [21] Katarzyna A Rejniak and Alexander R A Anderson. Hybrid models of tumor growth. *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine*, 3(1):115–125, 2011.

- [22] Loredana G. Marcu and Wendy M. Harriss-Phillips. In silico modelling of treatment-induced tumour cell kill: developments and advances. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2012, 2012.
- [23] J Aroesty, T Lincoln, N Shapiro, and G Boccia. Tumor growth and chemotherapy: Mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations. *Mathematical Biosciences*, 17(3):243–300, 1973.
- [24] Monica Simeoni, Paolo Magni, Cristiano Cammia, Giuseppe De Nicolao, Valter Croci, Enrico Pesi, Massimiliano Germani, Italo Poggesi, and Maurizio Rocchetti. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer research*, 64(3):1094–1101, feb 2004.
- [25] L G de Pillis, W Gu, K R Fister, T Head, K Maples, A Murugan, T Neal, and K Yoshida. Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical biosciences*, 209(1):292–315, sep 2007.
- [26] L G DE PILLIS, K R FISTER, W GU, TIFFANY HEAD, KENNY MAPLES, TODD NEAL, ANAND MURUGAN, and KENJI KOZAI. OPTIMAL CONTROL OF MIXED IMMUNOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY OF TUMORS. *Journal of Biological Systems*, 16(01):51–80, mar 2008.
- [27] L. Marcu, E. Bezak, I. Olver, and T. van Doorn. Tumour resistance to cisplatin: a modelling approach. *Physics in medicine and biology*, 50(1):93–102, jan 2005.
- [28] Loredana Marcu and Eva Bezak. Modelling of tumour repopulation after chemotherapy. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 33(3):265–270, sep 2010.
- [29] Jun Wang, Le Zhang, Chenyang Jing, Gang Ye, Hulin Wu, Hongyu Miao, Yukun Wu, and Xiaobo Zhou. Multi-scale agent-based modeling on melanoma and its related angiogenesis analysis. *undefined*, 10(1), 2013.
- [30] D G Mallet and L G De Pillis. A cellular automata model of tumor-immune system interactions. *Journal of theoretical biology*, 239(3):334–350, apr 2006.
- [31] Jonathan E. Schmitz, Anuraag R. Kansal, and Salvatore Torquato. A Cellular Automaton Model of Brain Tumor Treatment and Resistance. *Journal of Theoretical Medicine*, 4(4):223–239, dec 2002.
- [32] E. A. Reis, L. B.L. Santos, and S. T.R. Pinho. A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 388(7):1303–1314, apr 2009.
- [33] Roland Lvovich Dobrushin, V. I. Kryukov, and Andrei L. Toom. Stochastic cellular systems, part 1. *Stochastic cellular systems*, pages 1–31, 1990.
- [34] L.J. Kleinsmith, D. Kerrigan, and S. Spangler. Science behind the news - Understanding cancer. *National Cancer Institute*, 2001.
- [35] R. A. Weinberg. How cancer arises. *Scientific American*, 275(3):62–70, 1996.
- [36] H M Byrne. A weakly nonlinear analysis of a model of avascular solid tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 39(1):59–89, jul 1999.
- [37] J Folkman and M Hochberg. Self-regulation of growth in three dimensions. *The Journal of experimental medicine*, 138(4):745–753, oct 1973.
- [38] Robert M Sutherland. Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model. *Science*, 240(4849):177–184, apr 1988.

- [39] Alan S Perelson and Gerard Weisbuch. Immunology for physicists. *Reviews of modern physics*, 69(4):1219, jul 1997.
- [40] Brett Burkholder, Ren Yu Huang, Rob Burgess, Shuhong Luo, Valerie Sloane Jones, Wenji Zhang, Zhi Qiang Lv, Chang Yu Gao, Bao Ling Wang, Yu Ming Zhang, and Ruo Pan Huang. Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1845(2):182–201, apr 2014.
- [41] Lisette G. De Pillis, Ami E. Radunskaya, and Charles L. Wiseman. A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth. *Cancer Research*, 65(17):7950–7958, sep 2005.
- [42] Valerie Chew, Han Chong Toh, and Jean-Pierre Abastado. Immune microenvironment in tumor progression: characteristics and challenges for therapy. *Journal of oncology*, 2012:608406, 2012.
- [43] Sergei I. Grivennikov, Florian R. Greten, and Michael Karin. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140(6):883–899, mar 2010.
- [44] Jr Charles A Janeway, Paul Travers, Mark Walport, and Mark J Shlomchik. Immunobiology. *Immunobiology*, (14102):1–10, 2001.
- [45] Rony Abou-Jawde, Toni Choueiri, Carlos Alemany, and Tarek Mekhail. An overview of targeted treatments in cancer. *Clinical Therapeutics*, 25(8):2121–2137, aug 2003.
- [46] Charles Honoré, Koceila Amroun, Laurence Viltot, Olivier Mir, Julien Domont, Philippe Terrier, Axel Le Cesne, Cecile Le Péchoux, and Sylvie Bonvalot. Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Multimodal Treatment Combining Chemotherapy, Surgery, and Radiotherapy is the Best Option. *Annals of Surgical Oncology*, 22(4):1073–1079, 2015.
- [47] Kimberly D Miller, Leticia Nogueira, Angela B Mariotto, Julia H Rowland, K Robin Yabroff, Catherine M Alfano, Ahmedin Jemal, Joan L Kramer, and Rebecca L Siegel. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5):363–385, sep 2019.
- [48] Vito Andrea Capozzi, Andrea Rosati, Luigi Carlo Turco, Giulio Sozzi, Matteo Riccò, Benito Chiofalo, and Giuseppe Vizzielli. Surgery vs. chemotherapy for ovarian cancer recurrence: what is the best treatment option. *Gland surgery*, 9(4):1112–1117, aug 2020.
- [49] Zhifei Sun, Mohamed A. Adam, Jina Kim, Daniel P. Nussbaum, Ehsan Benrashid, Christopher R. Mantyh, and John Migaly. Determining the Optimal Timing for Initiation of Adjuvant Chemotherapy after Resection for Stage II and III Colon Cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 59(2):87–93, feb 2016.
- [50] Seth Tisue and Uri Wilensky. Netlogo: A simple environment for modeling complexity. In *International conference on complex systems*, volume 21, pages 16–21. Boston, MA, 2004.