



UNIVERSIDAD DE LA HABANA
FACULTAD DE MATEMÁTICA Y COMPUTACIÓN

TRABAJO DE DIPLOMA
PRESENTADO EN OPCIÓN AL TÍTULO DE
LICENCIADO EN CIENCIA DE LA COMPUTACIÓN

AUTÓMATA CELULAR ESTOCÁSTICO EN
REDES COMPLEJAS PARA EL ESTUDIO DE LA
INVASIÓN, MIGRACIÓN Y METÁSTASIS DEL
CÁNCER

Autor:

Darien Viera Barredo

Tutores:

Dr. Reinaldo Rodríguez Ramos¹

Dr. Ruben Interian²

Dr. Ariel Ramírez Torres³

Dra. Rocío Rodríguez Sánchez⁴

¹Facultad de Matemática y Computación, Universidad de La Habana, Cuba

²Instituto de Computación, Universidad Federal Fluminense, Brasil

³Dipartimento di Scienze Matematiche "G. L. Lagrange", Politecnico di Torino, Italy

⁴Departamento de Endocrinología, Sociedad Cubana de Endocrinología, Cuba

La Habana, 2019

Agradecimientos

*“Errare humanum est,
sed perseverare diabolicum.”*

Creo en la idea de que una persona es la sumatoria de todas las experiencias que ha tenido en su vida. Estas experiencias vienen por etapas donde algunas son más intensas y otras más calmadas. No sé qué me espera a continuación, pero sí estoy seguro de que las experiencias que he tenido en mis años de estudio en la Facultad de Matemática y Computación de la Universidad de la Habana son incomparables gracias a los excepcionales individuos con los que he tenido la suerte de interactuar.

Estaré eternamente agradecido con mis tutores Reinaldo Rodríguez Ramos y Ruben Interian quienes me introdujeron a este mundo dentro de la ciencia al que he llegado a amar. Quiero hacer una mención especial a los colaboradores Ariel Ramírez Torres y Rocío Rodríguez Sánchez que se brindaron a ayudar cuando más lo necesitábamos. Agradezco al colectivo completo de la facultad, en especial a todos los profesores que en algún momento me tuvieron como discípulo y con los que compartí mis logros y mis fracasos.

En el ámbito personal tengo que agradecer a todas las amistades que he hecho, a mis compañeros de beca y de aula, a los cibernéticos, físicos, matemáticos, químicos, biólogos y comunicadores que pertenecen a mi círculo cercano, porque comparten conmigo la misma pasión y por haber luchado como aliados o enemigos tantas veces en defensa del trono. Decir nombres haría de estos agradecimientos interminables pero advierto que los recuerdo a todos y cada uno de ustedes. Nunca los olvidaré.

Finalmente pero no por ello menos importante, y aunque haya estado con ellos desde que nací constituyen las personas más excepcionales que conozco: mi familia. Estaré por siempre agradecido a mi madre por quererme tanto, por ser un ejemplo de fuerza y voluntad y por aguantarme todos estos años; a mi abuela por ser la mujer más cariñosa del mundo cuando está contenta, la mejor cocinera cuando está en la cocina y la peleadora más despiadada cuando está enfadada; a mi abuelo que aunque haya dejado un gran vacío en nuestros corazones siempre será un ejemplo de seriedad, dignidad y honradez; a mi hermano por ser mi contrincante y quien me ha hecho esforzarme para no quedarme detrás; y a mi padre por ser un ejemplo de todo lo que no puedo ser en esta vida.

Síntesis

La comprensión del ciclo vital tumoral resulta de importancia crucial tanto para la investigación del cáncer como para la sanidad pública. La mayor parte de los esfuerzos en el campo de la modelación matemática y computacional están enfocados en estudiar el desarrollo del tumor durante las etapas tempranas, donde la mortalidad es muy baja. Como los comportamientos del tumor en las fases avanzadas de su desarrollo son las que presentan un peligro inminente para la vida del paciente, es necesario enfocar nuestro trabajo en producir representaciones matemáticas y herramientas computacionales que permitan estudiar dichos comportamientos. El presente modelo estocástico de autómatas celulares constituye un primer acercamiento a la reproducción del crecimiento avascular y vascular del tumor, donde se muestran los comportamientos específicos de cada etapa, y basado en el proceso de acumulación de mutaciones. Adoptando como objeto de estudio el tipo de cáncer conocido como carcinoma y tomando en cuenta una variedad de interacciones y transiciones entre los diferentes tipos de células cancerígenas y normales, se reproduce: el crecimiento tumoral hacia las distintas capas de tejidos, la invasión del estroma del órgano, el desplazamiento de las células migratorias a través del tejido, la penetración y transporte a través del sistema circulatorio, la extravasación, la formación de nuevas micrometástasis y el período de dormancia. Como representación de las localizaciones donde se desarrolla el cáncer se usa una red de mundo pequeño generada a partir del modelo Watts-Strogatz, que se interpreta como el mapa de conexiones de las células del tejido. Finalmente, el modelo permite obtener visualizaciones de todo el proceso y verificar cómo afecta al ciclo vital del cáncer la variación de sus distintos parámetros, emulando así los efectos de posibles tratamientos.

Abstract

The understanding of the tumor life cycle is of crucial importance for both cancer research and public health. Most of the efforts in the field of mathematical and computational modeling are focused on studying the development of the tumor during the early stages, where mortality is very low. Since the behavior of the tumor in the advanced stages of its development present an imminent danger to the life of the patient, it is necessary to focus our work on producing mathematical representations and computational tools to understand such behaviors. The present stochastic cellular automata model is an initial proposal of a model that reproduces the avascular and vascular growth of the tumor, where the behavior of each stage is based on the process of accumulation of tumor mutations. Adopting as an object of study the type of cancer known as carcinoma and considering a variety of interactions and transitions between the different types of normal and cancer cells, the model reproduces: the tumor growth towards the different layers of tissue, the invasion of the stroma of the organ, the displacement of the migratory cells through the tissue, the penetration and transport through the circulatory system, the extravasation, the formation of new micrometastasis and the dormancy period. As a representation of the locations where the tumor development takes place, a small world network generated from the Watts-Strogatz model is used. The network is interpreted as the connections map of the tissue cells. Finally, the model allows to obtain visualizations of the whole process and to verify how the variation of its different parameters affects the cancer life cycle, thus emulating the effects of possible treatments.

Opinión de los tutores

El trabajo “Autómata celular estocástico en redes complejas para el estudio de la invasión, migración y metástasis del cáncer” presentado por el estudiante Darien Viera Barredo constituye un resultado notable en el campo de la Biomecánica y Mecánica Computacional. La modelación matemática, física y computacional de fenómenos biológicos es un desafío extraordinario que requiere de la colaboración de los investigadores que pertenecen a estos campos. En la actualidad el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Contar con una investigación que brinde la implementación de un grupo de algoritmos que en su conjunto proporcione una propuesta de solución al problema de la simulación computacional de la evolución de tumores tiene gran relevancia desde el punto de vista científico en la rama de investigación de la Biomecánica Computacional.

Debido a la importancia del estudio computacional de la invasión, migración y metástasis del cáncer es que surgió la idea de crear una plataforma interactiva de la mecánica de materiales heterogéneos con las herramientas computacionales relacionada con esta línea de desarrollo. Brindar a diferentes especialistas, tales como médicos, radiólogos, oncólogos, físicos, matemáticos, etc., una propuesta de estudio desde el punto de vista de la biomecánica computacional, sobre la evolución de la invasión, migración y metástasis del cáncer a partir de la implementación de técnicas del autómata celular resulta un desafío para la comunidad científica.

Para la implementación de este proyecto de investigación, el diplomante debió asimilar un volumen considerable de información, de disímiles campos, referente a muchos temas de la biomedicina y aspectos computacionales inherentes a ella. A partir de esta información Darien, implementó un modelo de autómatas celulares que presenta de forma integral las etapas avascular y vascular del desarrollo tumoral, así como los procesos de invasión, migración y metástasis a diferencia de otros modelos presentes en la literatura científica que se concentran en representar parcialmente el ciclo de vida del cáncer. Basado en la bibliografía consultada se propone un conjunto de hipótesis que describen de forma idealizada el desarrollo tumoral tomando como base las marcas distintivas del cáncer y el proceso de acumulación de mutaciones de la célula cancerígena, y se utilizan en la concepción del modelo. El modelo sigue un riguroso proceso de concepción, en el que se recogen numerosas definiciones y procedimientos que constituyen una fuerte base para trabajos futuros. Con respecto a la bibliografía consultada el modelo presenta varios parámetros que permiten regular los distintos procesos del desarrollo tumoral y los mecanismos de propagación descritos anteriormente. Desde un punto de vista biológico posee relevancia ya que se pueden probar los efectos de tratamientos potenciales mediante la variación de dichos parámetros.

El trabajo escrito presenta una estructura clara y organizada que permite fácil comprensión de los contenidos incluidos. Además de presentar los resultados obtenidos en su trabajo, el diplomante presenta elementos técnicos acerca de la programación como un grupo de técnicas y conocimientos del autómata aplicados a la biomedicina, los cuales utiliza en el desarrollo de su trabajo, que hacen del documento escrito un buen material de referencia para los futuros trabajos relacionados con el tema. El diplomante ha trabajado con gran dedicación durante toda su trayectoria, lo caracterizan su constancia y dedicación al trabajo de investigación. Debe destacarse que tuvo que asimilar en un período muy corto todo un número de conceptos y definiciones referentes a otros campos de la computación aplicado a la biomedicina, aspecto de vital relevancia para el resultado obtenido y que no están incluidos en el plan de estudio de la especialidad.

Índice general

1. Introducción	12
1.1. Antecedentes	13
1.2. Motivación	14
1.3. Objetivos y contribuciones	15
2. Bases biológicas del cáncer	17
2.1. La célula cancerígena	17
2.2. Inmortalidad replicativa	18
2.3. Oncogenes	19
2.4. Genes supresores de tumores	20
2.5. Apoptosis	21
2.6. Angiogénesis	22
2.7. Metástasis	23
2.8. Evolución macroscópica del cáncer	26
3. Definición del modelo	28
3.1. Hipótesis del modelo	28
3.2. Función de vecindad	30
3.3. Conjunto de células: modelo Watts-Strogatz	33
3.3.1. Implementación del modelo Watts-Strogatz	34
3.3.2. Propiedades del grafo resultante del modelo Watts-Strogatz	37
3.4. Conjunto de estados	39
3.5. Función de transición general	42
3.5.1. Reglas de la conservación del estado de las células normales y tumorales	43
3.5.2. Reglas del crecimiento tumoral	44
3.5.2.1. Proceso de inferencia de la regla	48
3.5.2.2. Inclusión de nuevas hipótesis	51
3.5.2.3. Probabilidades de transición particulares	58
3.5.3. Regla del surgimiento de células migratorias	60
3.5.4. Reglas de la migración	62
3.5.5. Regla de la metástasis	69
3.5.6. Reglas del crecimiento de una micrometástasis	73
3.5.7. Reglas de la dormancia de una micrometástasis	76
4. Parámetros relacionados con la simulación computacional	79
4.1. Parámetros de la construcción de la red y de la ley de crecimiento logístico	79
4.2. Parámetros de la asignación de estados iniciales y de los vectores de nutrientes	83
4.3. Parámetros del modelo relacionados con la migración, invasión y metástasis	85

4.4. Escala de la simulación	88
5. Resultados computacionales	91
5.1. Crecimiento avascular	91
5.2. Crecimiento vascular	95
5.3. Validación del crecimiento tumoral	98
5.4. Aparición de células migratorias	100
5.5. Migración	102
5.6. Discusión de la migración	106
5.7. Metástasis	110
5.8. Discusión de la metástasis	112
6. Conclusiones	118
7. Recomendaciones	121
8. Apéndices	127
8.1. Apéndice A: Solución de la ecuación de crecimiento logístico sujeta a las condiciones iniciales	127
8.2. Apéndice B: Derivación de la función $P(t)$ para su utilización como función de probabilidad	128
8.3. Apéndice C: Derivación de la función $P'(t)$ para la búsqueda de sus puntos estacionarios	128
8.4. Apéndice D: Diversos tipos de epitelios del organismo	129
8.5. Apéndice E: Simulación del ciclo vital del cáncer para un tumor primario con un alto potencial metastásico en el interior de un ducto mamario	130

Índice de figuras

2.1.	Proceso de acumulación de mutaciones que provocan la aparición del cáncer . . .	18
2.2.	Proceso de degradación de los telómeros de una célula	19
2.3.	Representación de las distintas mutaciones que sufren las células cancerígenas que modifican su respuesta ante la presencia o no de factores de crecimiento, en comparación con las células sanas	20
2.4.	Representación del proceso de apoptosis en una célula sana y una cancerígena ante la aparición de un error en el código genético	22
2.5.	Distribución del tejido epitelial, la membrana basal y el tejido de sostén subyacente	26
2.6.	Evolución de un tumor durante la etapa avascular	27
2.7.	Evolución de un tumor durante la etapa vascular	27
3.1.	Visualización del sistema circulatorio en el organismo y de la circulación interna de un tejido	31
3.2.	Representación de las posibles interacciones entre células cancerígenas y normales	31
3.3.	Proceso de reconexión aleatoria del modelo Wattz-Strogatz	34
3.4.	Disposición espacial de los vértices del grafo	34
3.5.	Configuraciones de vecindad obtenidas mediante la variación de R	35
3.6.	Detalles de la disposición de las aristas inmediatas y reconectadas en el grafo . .	37
3.7.	Distribución de las capas de tejidos en distintos órganos	40
3.8.	Ciclo vital del cáncer representado por el modelo	46
3.9.	Representación de las distintas velocidades de expansión representadas en el modelo según la configuración de vecindad utilizada	52
3.10.	Descripción de las distintas rutas de la metástasis del cáncer	70
4.1.	Transformación de la representación de un tumor en tres dimensiones a dos dimensiones	81
4.2.	Distribuciones de probabilidad de las funciones $\rho_a(n\Delta t)$ y $\rho_v(n\Delta t)$ que describen el crecimiento tumoral para distintos parámetros	82
4.3.	Diagramas mostrando los esquemas de asignación de los estados iniciales	83
4.4.	Diagramas mostrando los esquemas de asignación de los estados iniciales con ejemplos de asignación de regiones y vectores de concentración de nutrientes . . .	85
4.5.	Distribuciones de probabilidad de la función $\rho_2(n_i \rightarrow 4)$ que describe la aparición de células migratorias para distintos parámetros	87
4.6.	Distribuciones de probabilidad de la función $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ que describe la muerte de células migratorias en su avance por el estroma para distintos parámetros	88
4.7.	Representación de distintas escalas del autómata celular	89
5.1.	Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con $\rho_{max}^a = 1$ durante la etapa avascular	93

5.2.	Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con $\rho_{max}^a = 0.1$ durante la etapa avascular	94
5.3.	Visualizaciones de una simulación del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular	95
5.4.	Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con $\rho_{max}^v = 1$ durante la etapa vascular	96
5.5.	Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con $\rho_{max}^v = 0.1$ durante la etapa vascular	97
5.6.	Visualizaciones de una simulación del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa vascular	99
5.7.	Comparación entre los radios de carcinomas ductales infiltrantes obtenidos de observaciones clínicas y del modelo	101
5.8.	Gráficas de la producción y cantidades activas de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una alta tasa de producción y aparición temprana .	103
5.9.	Visualizaciones de una simulación del autómata celular donde se aprecia la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con alta tasa de producción y aparición temprana	103
5.10.	Gráficas de la aparición y cantidades activas de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una baja tasa de producción y aparición tardía . . .	104
5.11.	Visualizaciones de una simulación del autómata celular donde se aprecia la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una baja tasa de producción y aparición tardía	104
5.12.	Gráficas de la cantidad de desplazamientos llevados a cabo por células migratorias	105
5.13.	Visualizaciones de simulaciones del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante donde se aprecian distintas distancias máximas de la migración	106
5.14.	Comparación entre las visualizaciones del modelo del presente manuscrito y de una imagen microscópica de un glioblastoma multiforme	106
5.15.	Gráficas de la aparición y cantidades activas de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con una alta tasa de producción y aparición temprana	108
5.16.	Visualizaciones de simulaciones del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con una alta tasa de producción y aparición temprana	108
5.17.	Comparación de dos visualizaciones del autómata correspondientes con los casos extremos mostrados del surgimiento de células migratorias	109
5.18.	Distribución de la concentración de células migratorias en base a la distancia desde la frontera tumoral	110
5.19.	Gráficas de la intravasación de células migratorias	112
5.20.	Cantidad de metástasis exitosas y fallidas de carcinomas ductales infiltrantes con alto potencial metastásico	113
5.21.	Cantidad de metástasis exitosas y fallidas de carcinomas ductales infiltrantes con bajo potencial metastásico	114
5.22.	Visualizaciones de una simulación del autómata celular del ciclo vital del cáncer donde el tumor primario posee un alto potencial metastásico	116
8.1.	Diagramas mostrando los distintos tipos de epitelios del organismo	130
8.2.	Apéndice E: visualizaciones de la simulación del autómata celular durante la etapa avascular	131

8.3. Apéndice E: visualizaciones de la simulación del autómata celular durante la etapa vascular	132
--	-----

Índice de cuadros

3.1. Datos de las pruebas realizadas para verificar el impacto de las distintas configuraciones de vecindad y de la inclusión de aristas periódicas en las propiedades del grafo	38
3.2. Comparación entre los dos tipos de tumores representados tomando en cuenta sus características durante ambas etapas de su desarrollo	46
4.1. Parámetros de la construcción de la red utilizados por el modelo Watts-Strogatz	79
4.2. Parámetros correspondientes con la ley de crecimiento logístico	80
4.3. Datos de las características físicas como el radio y volumen de la célula cancerígena, de un tumor en etapa avascular y vascular, y de la superficie que ocupa un corte transversal de los mismos	81
4.4. Parámetros utilizados en la asignación de los estados iniciales a las células del autómata según el primer esquema	84
4.5. Parámetros utilizados en la asignación de los estados iniciales a las células del autómata según el segundo esquema	84
4.6. Parámetros utilizados en el procedimiento de actualización y en el ajuste de las reglas del autómata celular	86
4.7. Escalas consideradas para su utilización en el autómata celular	90
5.1. Valores de los parámetros de construcción de la red, de la asignación de estados iniciales y de las regiones y vectores de nutrientes	91
5.2. Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular	92
5.3. Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento durante la etapa avascular	92
5.4. Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa vascular	95
5.5. Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento durante la etapa vascular	98
5.6. Parámetros de la regla de la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con alta tasa de producción y aparición temprana	102
5.7. Parámetros de la regla de la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una baja tasa de producción y aparición tardía	102
5.8. Parámetros de la regla de la migración de células cancerígenas de un carcinoma ductal infiltrante	106
5.9. Parámetros para la obtención de datos de un carcinoma ductal infiltrante con alto potencial metastásico	111
5.10. Parámetros para la obtención de datos de un carcinoma ductal infiltrante con bajo potencial metastásico	111

5.11. Parámetros de colonización y dormancia de nuevas micrometástasis para cada órgano destino	111
8.1. Apéndice E: parámetros de la simulación	131

Capítulo 1

Introducción

La modelación matemática, física y computacional de fenómenos biológicos es un desafío extraordinario que requiere de la colaboración de los investigadores que pertenecen a estos campos. Esta cooperación hace posible que el método experimental tradicionalmente utilizado en las Ciencias Biológicas sea complementado con la modelación matemática, que a su vez puede ser utilizada como una herramienta para generar y probar hipótesis, contribuyendo en la dirección de investigaciones experimentales mientras que los resultados de estos experimentos pueden ayudar con el refinamiento del modelo. El objetivo de este tipo de investigación es que mediante la eventual iteración entre teoría y la experimentación se logre un entendimiento conceptual más profundo de cómo interactúan los procesos biológicos. Además los modelos matemáticos pueden ser usados para ayudar en la concepción y diseño de estrategias terapéuticas [1].

En la actualidad el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En las naciones desarrolladas constituye un problema fundamental ya que en los últimos años se ha movido de la séptima posición a la segunda en la lista de enfermedades fatales. Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) en el 2012 se diagnosticaron 14,1 millones de nuevos casos y ocurrieron 8.2 millones de muertes relacionadas con la enfermedad a nivel mundial. Se espera que el número de casos anuales aumente hasta llegar a 23.6 millones. En particular, en ese año el cáncer ocupó el primer lugar en la lista de las causas de defunciones en Cuba según la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud [2]. Los cuidados, tratamientos, investigaciones, ensayos clínicos y otras diversas labores relacionadas con la enfermedad conllevan un gasto económico considerable. Solo en los Estados Unidos se estima que durante el año 2017 se destinaron 147,3 mil millones de dólares al cuidado y tratamiento de pacientes. Por estos motivos, la lucha contra el cáncer es de gran importancia para la sanidad pública y la economía alrededor del mundo.

El cáncer es un conjunto de enfermedades que afectan a una gran variedad de seres vivos y que tienen como característica fundamental la presencia de un grupo de células anormales que crece sin control, obviando las normas de la división celular [3]. Afecta de forma especial al ser humano donde su aparición y desarrollo constituye un peligro para la vida. La malignidad del cáncer es variable y depende de la velocidad de crecimiento de las células cancerígenas, la capacidad de estas últimas de propagarse a otros tejidos y la posibilidad de reaparecer una vez que son removidas quirúrgicamente. La existencia de estos tumores malignos tiene repercusiones graves, puesto que consume los nutrientes necesarios para el funcionamiento del organismo, causan hemorragias e infecciones cuando se ulceran a través de superficies naturales adyacentes y en casos extremos, el tejido tumoral puede reemplazar en su totalidad al tejido sano, eliminando la funcionalidad del órgano invadido [3].

Las células cancerígenas muestran pronunciadas diferencias morfológicas con las células nor-

males: no presentan la compartimentación y estructura interna de una célula sana, de forma que pierden sus funciones y enfocan su metabolismo enteramente a la proliferación descontrolada [4]. Estos cambios hacen que sea difícil creer que se comporten como masas de células desorganizadas, difusas y aleatorias, en cambio sugieren que son sistemas emergentes oportunistas [4]. Si esta hipótesis es verdadera, las investigaciones deben enfocarse en el tumor macroscópico pero tomando en cuenta las mecánicas celulares, tratándolo como un sistema complejo, dinámico y autoorganizado [5]. Debido a la naturaleza compleja de los sistemas subyacentes en el comportamiento de los tumores malignos y al limitado entendimiento de los mecanismos del crecimiento tumoral, el desarrollo de modelos matemáticos o computacionales realistas es una tarea difícil. En trabajos sobre el crecimiento de tejidos se han utilizado enfoques que se centran en representar e investigar las interacciones entre las células. En especial, los autómatas celulares son uno de los modelos más exitosos, lo cual se traduce en una gran cantidad de investigaciones. Es común que los sistemas estudiados mediante autómatas celulares muestren comportamientos emergentes y autoorganización, características presentes en el cáncer, haciendo de este modelo matemático una elección natural para estudiar esta compleja enfermedad.

1.1. Antecedentes

El término crecimiento se utiliza tanto para indicar un incremento en el tamaño o volumen como para expresar un aumento en la población. En la historia de la modelación de procesos de crecimiento existen tres investigadores cuyos esquemas básicos todavía se consideran adecuados para el tratamiento de numerosos problemas prácticos: el modelo de crecimiento exponencial de Thomas R. Malthus (1798), la ley de crecimiento de Benjamin Gompertz (1825) y el modelo de crecimiento logístico de Pierre F. Verhulst (1838). Estos modelos expresan el comportamiento de la población en función del tiempo dado un ritmo de crecimiento, donde la población y el tiempo son variables que poseen valores continuos. En [6, páginas 129-131] se presenta una revisión del planteamiento y las diferencias entre estos modelos clásicos. Se ha observado que numerosos fenómenos biológicos se comportan de acuerdo a dichos modelos bajo la influencia de distintos factores y condiciones del entorno, sin embargo, las caracterizaciones más adecuadas provienen de los modelos de Verhulst y Gompertz. En [7] se expone un análisis detallado de las relaciones entre los modelos derivados de estos últimos que se han utilizado para representar el crecimiento tumoral, tomando como base de la comparación los datos provenientes de sistemas de cultivo de esferoides tumorales multicelulares (de ahora en adelante MTS, *multicellular tumor spheroids*). Este trabajo presenta, además, un ejemplo simple del proceso de concepción de un modelo de este tipo.

En el área de la modelación de variables continuas, la mecánica de medios continuos (de ahora en adelante MMC) provee otro enfoque para tratar con el crecimiento de un tumor. En este contexto, el comportamiento de un material se rige por medio de ecuaciones constitutivas que caracterizan las propiedades de dicho material, y leyes de balance entre las que se encuentran la ley de balance de la masa y de la energía. De esta forma, la evolución del tumor se deriva de las ecuaciones de balance, así como de principios de conservación suplementados con leyes de difusión para describir la evolución de los nutrientes que el tumor recibe para su desarrollo [2]. Algunos de los trabajos de estudio de tumores basados en la MMC (ver por ejemplo [8] y [9]) consideran que todas las células del organismo poseen una tensión ideal y si en algún momento esta tensión varía existen mecanismos para devolverla a su estado ideal. Esta hipótesis tiene su base en los mecanismos de homeostasis del organismo, que consiste en la capacidad del mismo para mantener una condición interna estable. Por tanto, la aparición de un tumor se interpreta como una falla en los mecanismos que hacen que la célula, y por extensión el tejido, recuperen la

tensión ideal. Se puede mencionar como un ejemplo de este análisis el modelo presentado en [10], en el cual se estudian las interacciones entre el crecimiento anisotrópico y el estado de tensión de un tumor avascular rodeado por un medio externo. La construcción y resolución numérica de modelos matemáticos de crecimiento de tumores sujetos a diferentes geometrías, estructuras internas y condiciones de frontera en el marco de la mecánica de medios continuos se presenta en [11, 12].

Los enfoques anteriores constituyen los métodos tradicionales para modelar el crecimiento tumoral, pero en los últimos años numerosos investigadores han explotado las facilidades que ofrecen los autómatas celulares para razonar en términos de individuos, dado que en este marco la población y el tiempo son variables discretas. La dinámica de un autómata celular depende de un conjunto de estados, que toman las células de la población, y una función de transición, que expresa los cambios que ocurren entre dichos estados. No obstante, resulta complejo representar la dinámica del crecimiento tumoral desde las interacciones entre las células que lo conforman, por lo que usualmente se lleva a cabo un proceso de inferencia de la función de transición a partir de algún modelo continuo que describa dicho crecimiento de forma macroscópica. En [13] se presenta una metodología de este proceso de inferencia a partir de modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias y un ejemplo de su aplicación se muestra en [14] donde se obtiene la función de transición para un autómata celular estocástico a partir del modelo desarrollado en [15].

Los autómatas celulares han sido utilizados extensamente para simular el crecimiento de un tumor durante la etapa avascular [16, 17], la invasión celular [18] y sus interacciones con varios factores del entorno [19]. En [5] se desarrolla un modelo de autómata celular en tres dimensiones para representar el crecimiento de un tumor maligno en el cerebro conocido como glioblastoma multiforme (GBM), en el que utilizan una triangulación de Delaunay como espacio celular y reproducen el modelo de Gompertz de forma muy precisa. Este trabajo es ampliado posteriormente en [20] donde incorporan las interacciones entre el tumor y el entorno donde se desarrolla, obteniéndose comportamientos emergentes en la evolución del autómata que imitan la invasión y migración de las células cancerígenas en cultivos de MTS. En [16], se simula el crecimiento de un tumor en etapa avascular usando un autómata celular híbrido, a partir de datos recogidos mediante la experimentación con MTS exhibiendo la formación auto organizada de una estructura dividida en capas en el interior del tumor. Un análisis cuantitativo del crecimiento de una subpoblación de células cancerígenas dentro de un tumor previamente homogéneo se muestra en [17]. Finalmente, una comparación de las fortalezas y debilidades de varios modelos basados en células, incluidos los autómatas celulares, se presenta en [19].

1.2. Motivación

En los antecedentes citados anteriormente se observa que los autómatas celulares se han utilizado extensamente para modelar el desarrollo de tumores malignos, principalmente durante la etapa avascular. En esta etapa el tumor presenta el menor riesgo para la salud, ya que se encuentra en los primeros momentos de su desarrollo y posee una malignidad limitada. A medida que avanza el desarrollo del tumor aumenta su malignidad, ganando el potencial de penetrar en distintos tejidos, invadir el órgano donde se originó y migrar a nuevas localizaciones. Pero estos comportamientos solo toman lugar en un tumor que posee el desarrollo suficiente para llevar a cabo su vascularización, es decir, inducir el crecimiento de numerosos capilares sanguíneos en su interior. Por tanto, la mayor parte de los modelos que representan el desarrollo de un tumor maligno no poseen entre sus objetivos reproducir los mecanismos responsables de su propagación. Dado que la principal causa de fallecimiento en los pacientes con cáncer son las complicaciones

que surgen a raíz de su diseminación en el organismo, resulta necesario desarrollar un modelo predictivo que tome en cuenta los factores y mecánicas celulares que intervienen en este proceso. El modelo presentado en este trabajo surge como una respuesta a esta necesidad.

La elección de los autómatas celulares como marco de trabajo se debe al conjunto de ventajas que poseen frente a los enfoques tradicionales de modelos que utilizan ecuaciones diferenciales de variables continuas [13]. No están sujetos a la inestabilidad en el sentido clásico de la palabra ya que el número de estados que toman los elementos de la población es finito. Como se expuso anteriormente resultan más adecuados para el razonamiento en términos de individuos porque las variables de estado son discretas. Por último, poseen la capacidad de modelar patrones de comportamiento complejos a partir de un conjunto simple de reglas de transición. No obstante, se demostró en [14] que pueden ser utilizados como alternativa para obtener la evolución de las variables de un modelo continuo en una forma interactiva y más cercana a la realidad.

Con el objetivo de reproducir los mecanismos de propagación del cáncer es indispensable tener en cuenta las interacciones entre las células cancerígenas y el sistema circulatorio. La concepción del autómata celular se apoya en la hipótesis de que un tejido vivo puede ser modelado a partir de redes complejas [21], en particular las de mundo pequeño. Por la naturaleza de su construcción estas redes poseen dos tipos de conexiones: entre células cercanas y entre células distantes. Desde el punto de vista biológico las conexiones entre células cercanas indica la posibilidad de interactuar dada su cercanía física, y las conexiones entre células distantes indica la posibilidad de interactuar dado su vínculo a través sistema circulatorio. Las redes de mundo pequeño son capaces de representar de forma práctica y conveniente las interacciones entre las células cancerígenas y el sistema circulatorio.

1.3. Objetivos y contribuciones

El objetivo general del presente trabajo consiste en modelar la invasión, migración y metástasis, mecanismos fundamentales que el cáncer utiliza para propagarse, empleando los autómatas celulares definidos en redes complejas de mundo pequeño como marco de trabajo. Como objetivo secundario tiene el de crear un marco de trabajo que funcione como base de futuras investigaciones, que recoja todas las etapas y procesos que forman parte del desarrollo del cáncer e incluya la utilización de técnicas novedosas relacionadas con la modelación mediante autómatas celulares.

Los objetivos específicos de este trabajo se enumeran a continuación:

- I. Definir el conjunto de células y la función de vecindad del autómata a partir de una red compleja de mundo pequeño, que se genera mediante el modelo Watts-Strogatz.
- II. Establecer un conjunto de estados para las células del autómata que permita representar las distintas entidades biológicas que se toman en cuenta en el modelo, entre las que se encuentran distintos tipos de células normales y cancerígenas.
- III. Definir una función de transición que, mediante distintas reglas, describa: la evolución tumoral durante ambas etapas de su desarrollo, las interacciones entre el tumor y los tejidos sanos circundantes que conllevan a su invasión, la migración de células cancerígenas a través de los tejidos sanos y, finalmente, la metástasis. Esta última regla debe utilizar plenamente la red de mundo pequeño para su implementación.
- IV. Comparar los resultados obtenidos con datos y evidencias experimentales existentes en la literatura.

- V. Comprobar la capacidad predictiva del modelo ante distintos valores del conjunto de parámetros.
- VI. Obtener visualizaciones de los todos los procesos que se manifiestan en el autómata celular y que se especifican en la función de transición.

Los aspectos novedosos presentes en este trabajo se enumeran a continuación:

- I. Se concibe un modelo de autómatas celulares que presenta de forma integral las etapas avascular y vascular del desarrollo tumoral, así como los procesos de invasión, migración y metástasis a diferencia de otros modelos presentes en la literatura científica que se concentran en representar parcialmente el ciclo de vida del cáncer.
- II. Se propone un conjunto de hipótesis que describen de forma idealizada el desarrollo tumoral tomando como base las marcas distintivas del cáncer y el proceso de acumulación de mutaciones de la célula cancerígena, las cuales se utilizan en la concepción del modelo.
- III. Se definen varios parámetros que permiten regular los distintos procesos del desarrollo tumoral y los mecanismos de propagación descritos anteriormente. Desde un punto de vista biológico esto es relevante pues se pueden probar los efectos de tratamientos potenciales mediante la variación de dichos parámetros.

Capítulo 2

Bases biológicas del cáncer

La palabra neoplasia significa “crecimiento nuevo” y el término tumor, que en un principio se aplicó a la tumefacción causada por la inflamación, actualmente se equipara al de neoplasia. La neoplasia se puede definir como una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afectan a una sola célula y a su progenie clónica. Las mutaciones causantes proporcionan a las células neoplásicas una ventaja para la supervivencia y el crecimiento, que permiten su proliferación excesiva e independiente de las señales fisiológicas de crecimiento [3]. El conjunto de mutaciones sufridas por las células pertenecientes a la neoplasia determinan el estado del desarrollo de la enfermedad y la transición entre sus etapas ocurre cuando dichas células adquieren mutaciones específicas que le hacen ganar malignidad. Es decir, el desarrollo tumoral está sujeto a la obtención de dichas mutaciones por las células que lo conforman. En esta sección se caracterizan las etapas del desarrollo del cáncer a partir del proceso de acumulación de mutaciones de las células cancerígenas y las capacidades que adquieren.

2.1. La célula cancerígena

Las células cancerígenas se comportan de forma distinta a las células normales. Las mutaciones en el código genético traen como consecuencia defectos en la regulación del ciclo vital de la célula, que interrumpen su proliferación normal. El comportamiento individual de las células no es autónomo, y usualmente depende de señales externas provenientes de células cercanas o del entorno. Existen seis marcas distintivas de cambios que deben ocurrir en código genético de una célula para que el cáncer se desarrolle y se relacionan estrechamente con la ganancia de autonomía. Este modelo, propuesto por Douglas Hanahan y Robert Weinberg en el 2000 [22], es ampliamente aceptado y se usa como guía para presentar los comportamientos de las células cancerígenas y cómo difieren de las células normales. Estas características distintivas son: la inmortalidad replicativa, la producción de señales de crecimiento, la evasión de señales que inhiben su proliferación, la resistencia a la muerte celular (*apoptosis*), la inducción del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (*angiogénesis*) y la capacidad de expandirse a otras localizaciones (*metástasis*) [22].

La obtención de estas mutaciones distintivas es un proceso continuo, consecuencia de una acumulación de errores en el código genético que ocurre en la célula cancerígena [23, 24]. La primera célula cancerígena no surge cuando aparece una sola mutación, sino cuando este proceso de acumulación crea una célula que contiene todas las mutaciones que caracterizan al cáncer. Un grupo importante de estas mutaciones son las relacionadas con los genes que mantienen la estabilidad genómica. Si los genes que codifican las proteínas encargadas de reparar el código

genético y llevar a cabo varias funciones de mantenimiento del genoma son afectadas por una mutación, haciendo que pierdan en alguna medida su correcto funcionamiento, otras mutaciones pueden acumularse mucho más rápido [3]. Un ejemplo de este proceso de acumulación se aprecia en la figura 2.1.

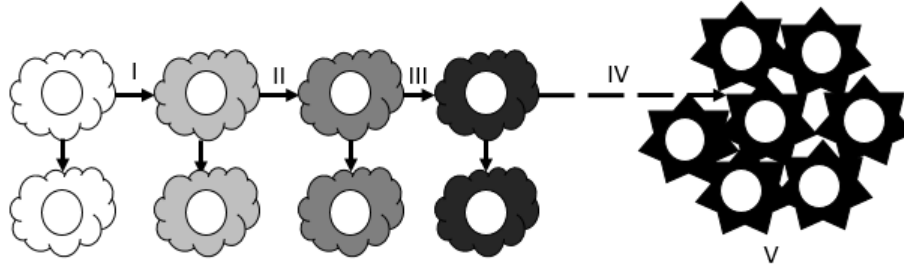


Figura 2.1: Proceso de acumulación de mutaciones que provocan la aparición del cáncer [3]. Las mutaciones sufridas por las poblaciones de células y sus descendientes son las siguientes: aparece una mutación inicial que desactiva un inhibidor del ciclo celular (*I*); la célula mutada continúa su división y un descendiente adquiere una nueva mutación que activa un estimulante del ciclo celular (*II*); el proceso continúa y aparece una célula con una nueva mutación que desactiva un factor de estabilidad genómico (*III*); las mutaciones se acumulan rápidamente por la pérdida de la estabilidad genética hasta que aparece la primera célula cancerígena (*IV*); aparece el cáncer como enfermedad por la división descontrolada de estas células altamente mutadas (*V*).

2.2. Inmortalidad replicativa

Todos los organismos tienen formas y tamaños definidos, tanto a nivel celular como a nivel de tejidos. Casi todos los tipos de células del organismo poseen un conjunto de señales y mecanismos que controlan su ritmo de proliferación. Este control es vital para mantener la integridad de las células y el tejido. Si las células se dividieran de forma descontrolada sin ningún tipo de restricción, los tejidos podrían desarrollarse hasta alcanzar tamaños enormes con resultados letales para el organismo [22].

Las células cancerígenas se definen típicamente por su capacidad de dividirse sin control alguno. Para que un pequeño conjunto de células clonales se expandan hasta el tamaño de un tumor potencialmente fatal debe existir un trastorno en los mecanismos celulares que controlan su división. En un cultivo las células normales pueden llevar a cabo una cantidad finita de divisiones antes de que detengan su división completamente, mientras que las células cancerígenas pueden dividirse indefinidamente. Esto ocurre porque las células poseen un número finito de posibles divisiones celulares o potencial replicativo. Una célula humana puede dividirse de 60 a 70 veces como promedio antes de que incurra en un proceso conocido como senescencia. Una célula senescente es viable pero ha perdido su capacidad de dividirse. Un ejemplo de la inmortalidad replicativa de las células cancerígenas son las células HeLa. Estas células fueron cultivadas de un adenocarcinoma cervical de un paciente de cáncer llamado Henrietta Lacks en 1951, y hasta el día de hoy estas células continúan su crecimiento y proliferación en cientos de laboratorios alrededor del mundo. Esto sugiere claramente que estas células cancerígenas han interrumpido los mecanismos de senescencia en el interior de la célula ganando un potencial replicativo ilimitado [3, 22, 24].

El mecanismo que se encarga de la senescencia es un contador que controla la cantidad finita de divisiones celulares y se encuentra en los extremos de todos los cromosomas del cuerpo

humano: los telómeros. Los telómeros son secuencias de material genético que no codifican ninguna proteína por lo que se conoce como secuencias basura. No obstante, juegan un papel fundamental en la protección de los cromosomas. Su importancia radica en un problema único presente en la replicación del código genético durante la división celular. Después de cada ronda de replicación del código genético se pierde una corta secuencia del telómero en los extremos de cada cromosoma. Como resultado de la degradación de los telómeros los cromosomas se hacen más cortos. Los ciclos sucesivos de replicación traen como consecuencia una erosión continua de los telómeros hasta el punto en que comienzan a causar problemas en el código genético tales como cambios genéticos, errores de escritura y muerte celular. Por tanto, una célula normal posee un ciclo vital finito, dictado por la longitud de sus telómeros (Fig.2.2) [3, 22, 24].

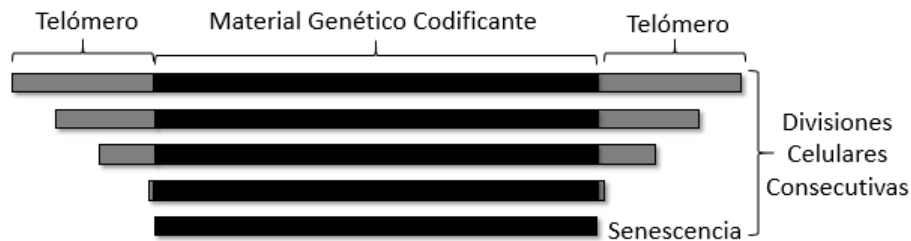


Figura 2.2: Proceso de degradación de los telómeros de una célula a medida que ocurren divisiones celulares consecutivas hasta alcanzar el estado de senescencia.

Las células cancerígenas por otra parte, mantienen la longitud de sus telómeros sin la pérdida de material genético codificante. La principal estrategia utilizada para mantener la longitud de los telómeros es mediante la activación de una enzima llamada telomerasa. El 85-90 % de todas las formas de cáncer presentan la activación de telomerasa. La telomerasa mantiene la longitud de los telómeros por encima del umbral crítico, previniendo la erosión y habilitando un potencial replicativo ilimitado [3, 22, 24].

La evidencia listada sugiere que la senescencia es un mecanismo de protección utilizado por las células para entrar en una fase inactiva que detiene su proliferación. Los tumores evitan la senescencia activando la telomerasa por lo que las estrategias terapéuticas encaminadas a inhibir la telomerasa afectará preferentemente a células cancerígenas y no al correcto funcionamiento del organismo.

2.3. Oncogenes

Las células no pueden sobrevivir en aislamiento. Las células forman parte de un tejido o órgano y su comportamiento casi siempre depende de señales de crecimiento provenientes del entorno que activan la división celular. Estas señales de crecimiento se adhieren a la célula y promueven o inhiben la expresión de genes específicos. Entre las señales de crecimiento están los factores de crecimiento, las proteínas de la matriz extracelular (de ahora en adelante ECM) y las moléculas de adhesión e interacción intercelular. Si estas señales están ausentes una célula normal entraría en un estado inactivo y no llevaría a cabo divisiones celulares activas. Esta dependencia de señales de crecimiento externas es un mecanismo crítico para controlar el comportamiento de las células que conforman un tejido [3, 22, 24].

Las células cancerígenas por otra parte, generan proteínas mutantes (proteínas oncogénicas) que imitan las señales de crecimiento normales (proteínas protooncogénicas). La transformación de protooncogenes en oncogenes puede ser el resultado de numerosos factores como mutaciones, reorganizaciones cromosómicas, amplificaciones de genes entre otras. La consecuencia de

la transformación oncogénica es que las células del tumor se vuelven independientes de estas señales externas de crecimiento. Esta habilidad adquirida por las células tumorales puede ser demostrada de forma empírica en cultivos *in vitro* [3, 22, 24].

Las células normales que han sido cultivadas *in vitro* no se dividen y no proliferan en ausencia de factores de crecimiento en el medio de cultivo. Las células tumorales en cambio pueden proliferar activamente sin depender de estos factores. Pueden además crear sus propios factores mediante mutaciones en los mecanismos de fabricación haciendo que estén siempre activas e ignoren las señales que interrumpen su funcionamiento. En última instancia pueden inducir la producción de estos factores en las células vecinas sanas para suplir su demanda (Fig.2.3). Esta autonomía de los factores de crecimiento conlleva a una proliferación descontrolada e incrementa las probabilidades de adquirir nuevas mutaciones en el código genético [3, 22, 24].

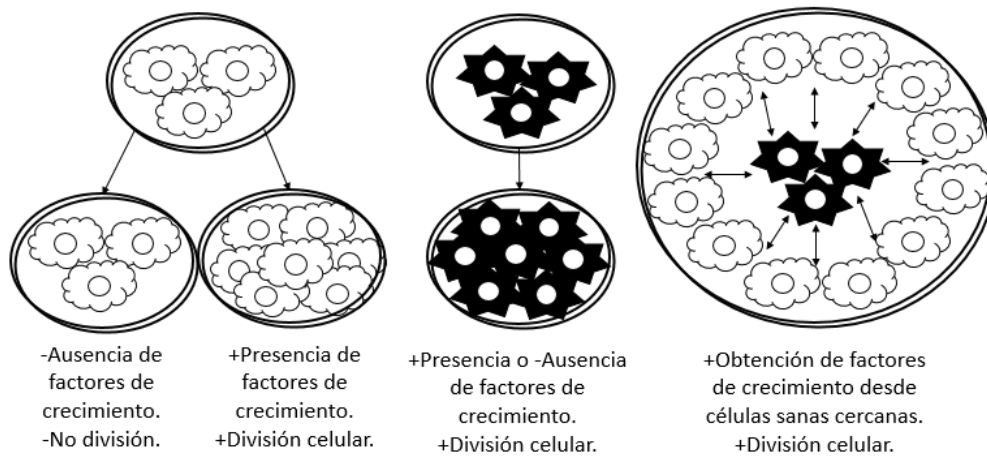


Figura 2.3: Representación de las distintas mutaciones que sufren las células cancerígenas que modifican su respuesta ante la presencia o no de factores de crecimiento, en comparación con las células sanas [3].

2.4. Genes supresores de tumores

El balance entre la proliferación y la inactividad celular es el resultado de una compleja interacción entre los reguladores del ciclo celular: los estimulantes y los inhibidores. Como apreciamos anteriormente, los estimulantes comprenden una variedad de señales y factores de crecimiento que activan la proliferación celular. Sin embargo, los tejidos sanos también están sujetos a señales antiproliferación que son responsables de la inactividad celular, y actúan como frenos a las señales de crecimiento. Los inhibidores pueden estar presentes en la ECM y en la superficie celular [3, 22, 24].

De forma similar a las señales de crecimiento, las señales que bloquean o suprimen la división celular se reciben a través de receptores en la superficie de la célula y promueven o inhiben la expresión de genes específicos. Los genes que codifican esta clase de proteínas involucradas en la supresión de la división celular se conocen como genes supresores de tumores. Las células normales, antes de la división celular, verifican constantemente su medio interno y externo para asegurarse de que las condiciones son ideales para la mitosis (reparto equitativo del material hereditario característico). Las señales provenientes del medio externo o interno dictan si la célula debería dividirse, volverse inactiva o destruirse. Este mecanismo constituye una forma de

mantener la homeostasis en el organismo, asegurándose que las células se dividan en el momento justo y bajo condiciones óptimas [3, 22, 24].

Las células cancerígenas por otra parte desvían o evaden estas señales de no proliferación para habilitar su propio crecimiento. Por ejemplo, las mutaciones en los genes que codifican inhibidores del ciclo celular podrían resultar en una división celular incrementada. Los genes supresores de tumores constituyen un grupo grande de genes que codifican proteínas cuyo rol fundamental es la restricción del ciclo celular. Las mutaciones en estos genes pueden traer como consecuencia una pérdida de funcionalidad [3, 22, 24].

2.5. Apoptosis

Las células verifican constantemente su estado interno incluyendo su acceso a nutrientes y oxígeno, la integridad de su genoma y el balance entre los reguladores del ciclo celular. Si esta revisión detecta algún daño o mal funcionamiento, se activan sistemas de respaldo que determina si la célula debería interrumpir su proliferación y llevar a cabo labores de reparación o si el daño es severo si debería llevar a cabo la muerte celular. El desarrollo de tumores puede ser visto no como una simple proliferación excesiva, sino también como una reducción en las muertes celulares. La muerte celular programada o apoptosis representa una parte importante en esta hipótesis. Existe evidencia en aumento que sugiere que la evasión o resistencia a la apoptosis es una característica distintiva de casi todas las formas de cáncer [3, 22, 24].

La muerte celular programada es parte del desarrollo y crecimiento normales. La homeostasis del tejido es un balance entre las divisiones y muertes celulares, donde la cantidad de células que conforman el tejido se mantiene relativamente constante. Si este equilibrio se perturba puede llevar a que las células se dividan más rápido de lo que mueren, resultando en el desarrollo del cáncer o mueran más rápido de lo que pueden dividirse, resultando en una atrofia del tejido. La desregulación de esta compleja homeostasis del tejido se encuentra implicada en muchas formas de cáncer.

Las señales de apoptosis pueden provenir del interior de la célula como del medio externo, y activan la muerte celular de forma muy precisa y coordinada. Los principales componentes de estas señales pueden dividirse en dos partes: la primera es la detección de la señal de apoptosis y la segunda es la ejecución de la señal. La célula verifica los medios interno y externo para detectar cambios en las condiciones del entorno que puedan influir en su ciclo celular. Entre las señales del medio externo que pueden causar la apoptosis se encuentran la exposición a toxinas y a ciertas hormonas. Las señales internas dependen de si existe o no daño en el material genético o la célula está sujeta a condiciones de estrés que pueden afectarla físicamente. Entre estos factores internos se encuentran el calor, la radiación, la falta de oxígeno, la insuficiencia de factores de crecimiento, infecciones virales o un incremento del calcio en el interior de la célula. Es aceptado actualmente que sin importar el origen de la señal, ambas activan mecanismos comunes encargados de llevar a cabo la muerte celular programada [3, 22, 24].

Las células cancerígenas pueden afectar los mecanismos de la apoptosis de muchas maneras, pero el método más común involucra mutaciones del gen supresor de tumores *p53*. La función principal del gen *p53* es la de detectar daños en el código genético y determinar el curso de acción. Si el daño es reparable el gen *p53* induce labores de reparación en el código genético, pero si el daño es irreparable, entonces es el encargado de enviar una señal para llevar a cabo la apoptosis. Más del 50 % de todas las formas de cáncer del ser humano y el 80 % de los carcinomas de células escamosas muestran una inactivación de este gen (Fig.2.4). Este es el ejemplo más común, pero en la célula existen una mayor cantidad de mecanismos de detección de señales de muerte celular y ejecución de dicha señal. Es improbable que una forma dada de cáncer haya

perdido todos los mecanismos relacionados con la apoptosis. La identificación de los mecanismos que retienen su funcionalidad constituye una vía de combatir la enfermedad mediante el diseño de drogas que tengan como objetivo su activación [3, 22, 24].

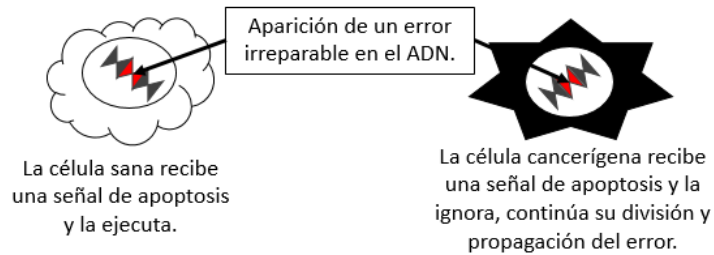


Figura 2.4: Representación del proceso de apoptosis en una célula sana y una cancerígena ante la aparición de un error en el código genético [3].

Es evidente que los cambios en los mecanismos que llevan a cabo la apoptosis pueden afectar dramáticamente la dinámica de la progresión tumoral, haciendo de estos cambios un factor clave para el desarrollo del cáncer.

2.6. Angiogénesis

Las células y los tejidos necesitan oxígeno y nutrientes para sobrevivir y proliferar por lo que la mayoría de las células yacen a menos de $0.1mm$ de un capilar sanguíneo. Bajo la mayoría de las circunstancias las células que conforman el endotelio, tejido que recubre la zona interna de todos los vasos sanguíneos y el corazón, no se dividen ni crecen. Sin embargo, bajo ciertas situaciones como la sanación de una herida, se activa la división de las células endoteliales provocando el crecimiento de nuevos capilares sanguíneos. Este proceso se conoce como angiogénesis o neovascularización.

Los tumores tienen la capacidad de inducir la angiogénesis y constituye un paso fundamental en la transición de un grupo pequeño de células mutadas (tumor *in situ*) en un crecimiento maligno capaz de invadir los tejidos vecinos y órganos distantes. Esta transición puede tomar muchos meses o años, y a menos que se induzca la angiogénesis, los tumores sólidos no crecerán más de $1-2mm$. Como ocurre con la mayoría de los mecanismos que mantienen la homeostasis celular, la angiogénesis también comprende un balance entre señales positivas y negativas que estimulan o inhiben este proceso. Se conoce que la habilidad para inducir y mantener la angiogénesis se adquiere en una serie de pasos discretos durante el desarrollo tumoral. Se muestra a continuación una revisión simplificada de este proceso [3, 22, 24]:

- I. El tumor libera factores angiogénicos que se difunden en los tejidos cercanos y se acoplan a receptores en las células endoteliales de los vasos sanguíneos preexistentes, provocando su activación.
- II. Tales interacciones entre las células tumorales y las endoteliales conlleva a la secreción y activación de enzimas que degradan la membrana basal y la matriz extracelular.
- III. La degradación de la membrana basal permite que las células endoteliales activas migren hacia el tumor.

- IV. Las células endoteliales depositan una nueva membrana basal y secretan factores de crecimiento que atraen a células de soporte de la matriz extracelular para que establezcan el nuevo vaso sanguíneo.

Sin embargo, todavía no se comprenden por completo los mecanismos que afectan el balance angiogénico a favor del tumor. El escenario más probable es que existan relaciones entre estos mecanismos de balance y otros reguladores de la homeostasis celular. Por ejemplo, el gen supresor de tumores *p53* se encuentra estrechamente relacionado con un inhibidor angiogénico. Por tanto, cualquier afectación al normal funcionamiento del gen *p53*, que es común en el desarrollo tumoral, puede causar una caída en los niveles del inhibidor provocando un desbalance angiogénico [3, 22, 24].

La angiogénesis tumoral constituye un blanco irresistible para el desarrollo de terapias que afecten el desarrollo tumoral. En la actualidad los tratamientos antiangiogénicos constituyen una fracción numerosa de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo para combatir el cáncer.

2.7. Metástasis

Los tumores sólidos, bajo condiciones óptimas, pueden invadir los tejidos locales y atravesar el sistema circulatorio para colonizar órganos y tejidos distantes. Estos tumores secundarios son responsables de casi el 90% de las muertes relacionadas con el cáncer. La capacidad de las células tumorales de invadir y colonizar es la sexta marca distintiva del cáncer. Según [3, 22], las definiciones de los términos *invasión local* y *metástasis* son:

Invasión local: El crecimiento del cáncer se acompaña de una infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido circundante, mostrando un rompimiento de la membrana basal. Además de las metástasis, la capacidad de invasión es el rasgo más fiable para distinguir el cáncer de los tumores benignos.

Metástasis: Se define como la propagación del tumor a sitios físicamente alejados del tumor primario y marca, de un modo inequívoco, dicho tumor como maligno ya que por definición, una neoplasia benigna no metastatiza.

Una vez que un tumor infiltra satisfactoriamente los tejidos vecinos sanos, las células cancerígenas que lo conforman sufren distintas transformaciones que provocan la pérdida de la capacidad de adhesión celular y cambios en la matriz de interacción intercelular [22, 23]. La disminución de la adhesión celular permite que ocurran desprendimientos de células cancerígenas pertenecientes al tumor primario. Estas células sufren cambios en la matriz de interacción celular que provocan la expresión de proteínas involucradas en el control de la movilidad, la supresión de reguladores de la migración y la degradación de la ECM y la membrana basal. De esta forma pueden migrar a través del tejido circundante y adaptarse rápidamente para vencer numerosas dificultades que presentan los nuevos entornos [22, 23]. Estas células también son la causa fundamental de las recurrencias cuando la masa principal del tumor es removida quirúrgicamente [20].

Las células cancerígenas muestran una variedad de estrategias de migración y pueden alternar entre ellas para hacerle frente a entornos hostiles [25]. Los factores determinantes en el proceso de migración son la expresión de mecanismos de unión intercelulares y los cambios de la estructura de las células invasivas. La invasión individual puede ser llevada a cabo por células con estructuras

espigadas, elongadas y redondeadas [25] que degradan la matriz extracelular y se mueven a través de ella. La invasión colectiva puede darse en forma de conjuntos migrantes que se desprenden del tumor o formando largas cadenas invasivas que parten desde el mismo [3, 22, 24].

Eventualmente las células migrantes entran en contacto con el sistema circulatorio, ya sea con capilares sanguíneos o vasos linfáticos. En este punto pueden penetrar dicho sistema, viajar en su interior hasta encontrar una localización favorable para abandonarlo y colonizar el tejido circundante. A este proceso se le conoce como metástasis y los pasos que la comprenden constituyen la cascada metastásica: invasión local, migración, penetración del sistema circulatorio (*intravasation*), transporte, abandono del sistema circulatorio (*extravasation*), formación de micrometástasis y colonización [3, 23, 22, 24]. Una vez el tumor primario ha comenzado el proceso de angiogénesis, si bien las células cancerígenas deben tener las características necesarias para efectuar la invasión local, pueden acceder al sistema circulatorio desde los recién formados capilares sanguíneos que sustentan al tumor, sin la necesidad de penetrar los tejidos vecinos.

Las mutaciones necesarias para que las células cancerígenas sean capaces de efectuar la invasión local y la metástasis son comunes para ambos procesos. Sin embargo, para la colonización satisfactoria de un órgano distante estas células deben poseer una mayor resistencia. El proceso de metástasis es altamente ineficiente [26], ya que la cantidad de células que dejan el tumor primario son del orden de los millones en un día, pero solo una pequeña fracción de las mismas son capaces de sobrevivir a la cascada metastásica. Las células migratorias pueden terminar su existencia por una gran variedad de causas, entre las que se encuentran:

- Una célula sobrevive normalmente conectada a sus vecinos y al conjunto de proteínas existente a su alrededor. El desprendimiento de la superficie de otras células puede llevar a la muerte celular.
- Las células cancerígenas son con frecuencia mucho mayores en tamaño que las células que viven en el sistema circulatorio. Cuando estas viajan a través de dicho sistema pueden dañarse o atascarse, llevando a la muerte celular.
- Las células cancerígenas pueden ser reconocidas y destruidas por células del sistema inmunitario.

Aún cuando una célula metastásica sobrevive todo el proceso, esto no significa que forme un tumor secundario satisfactoriamente. Dicha célula debe crear un entorno favorable dentro de un nuevo ambiente hostil que les permita sobrevivir y crecer. Esta capacidad de transformar el entorno es un hecho crucial como lo demuestran numerosos experimentos [26]. En un estudio experimental de un melanoma metastásico, más del 80 % de las células cancerígenas sobrevivieron al transporte a través del sistema circulatorio y arribaron al hígado. De estas, solamente 1 célula de cada 40 formaron micrometástasis en un lapso de 3 días, y 1 de cada 100 formaron macrometástasis en 10 días. La tarea de crear un entorno favorable parece ser un proceso complejo que limita notablemente la capacidad de la célula de formar un tumor secundario. Cuando una célula cancerígena entra en contacto con un nuevo órgano, puede ocurrir una de tres variantes:

- El tejido circundante del nuevo órgano puede ser muy diferente de donde se originó el tumor primario, y en la mayoría de los casos puede ser muy hostil, al punto de impedir la supervivencia de la célula cancerígena, llevando a su muerte celular.
- Si dicha célula metastásica no posee la capacidad de transformar el tejido en un entorno más amistoso, no podrá colonizar satisfactoriamente. En este caso se dice que la célula

entra en un período de dormancia, no muere, pero no es capaz de crecer. Ocasionalmente dichas micrometástasis latentes obtienen nuevas mutaciones que les permite colonizar satisfactoriamente dicho órgano.

- La célula migrante posee todas las capacidades necesarias para colonizar la nueva localización, como se ha comprobado en tumores que hacen metástasis en el mismo órgano donde surgió el tumor primario, o en órganos específicos. Distintos tipos de cáncer tienen preferencia por órganos específicos para ser atacados por células migratorias [23].

Precisamente la tendencia de colonizar órganos específicos según los diferentes tipos de cáncer se conoce como la hipótesis de la semilla y el sustrato (*the seed and soil hypothesis*) [27]. En 1889 Stephen Paget observó que los pacientes con cáncer de mama desarrollaban tumores secundarios en el hígado con frecuencia. Consideró que era poco probable que esto sucediese principalmente por la accesibilidad del hígado al sistema circulatorio, ya que otros órganos que poseen un acceso al suministro de sangre equivalente desarrollaban metástasis muy rara vez. En base a esto, desarrolló dicha hipótesis, en la cual ciertas células cancerígenas solo pueden colonizar satisfactoriamente órganos selectos que poseen entornos de crecimiento adecuados o deseables [27, 28], entre los que se incluye el entorno del órgano primario. Esta hipótesis comprende tres conceptos importantes:

- Los tumores primarios y sus metástasis están compuestos de células tumorales genéticamente muy diversas.
- Las células seleccionadas para llevar a cabo la metástasis son las que pueden sobrevivir a toda la cascada.
- Las células seleccionadas colonizan una localización en una forma muy específica, y dado que los entornos de cada órgano son distintos las células cancerígenas solo podrán colonizar un tipo de órgano específico.

Estos conceptos muestran la idea de que una metástasis satisfactoria depende completamente de las interacciones entre las células cancerígenas y las células del órgano objetivo. Estas células que recién están formando una nueva metástasis no solo tienen que ser capaces de producir los factores requeridos por ellas para sobrevivir y crecer en el nuevo entorno, sino que el entorno del nuevo órgano tiene que ser capaz de responder a estas señales y actuar en consecuencia. Si la célula cancerígena se encuentra en un entorno muy inhóspito será imposible que una metástasis se forme satisfactoriamente [28]. Si una célula cancerígena sobrevive al transporte en el interior del sistema circulatorio y lleva a cabo la extravasación de forma satisfactoria puede ocurrir una de tres situaciones [29]:

- La extravasación de la célula ocurre en la localización del tumor donde se originó, es decir, penetró el sistema circulatorio, sobrevivió a su transporte y arribó al propio punto de origen. En este caso contribuye a la población tumoral en la localización primaria.
- La extravasación de la célula ocurre en la localización de una metástasis. En este caso se comporta de igual forma, contribuyendo con la población tumoral.
- La extravasación de la célula ocurre en una localización no colonizada aún. En este caso puede asentarse y comenzar una nueva metástasis.

2.8. Evolución macroscópica del cáncer

La célula cancerígena a medida que acumula mutaciones adquiere nuevas capacidades que alteran el comportamiento del tumor. La obtención de las seis mutaciones distintivas provocan los cambios más evidentes y proveen de un modelo ideal para describir su progresión macroscópica y las transiciones entre las distintas etapas. Para ilustrar este proceso se utiliza como referencia el grupo de neoplasias conocidas como carcinomas que representan el 80% de los tumores malignos. Estos tienen su origen en el epitelio, tejido que recubre gran parte del organismo como el revestimiento interno de las cavidades, órganos huecos, conductos, mucosas, glándulas y en muchos casos constituyen el tejido funcional. Se trata de capas de células fuertemente enlazadas que descansan sobre una membrana basal, separándolas del tejido de sostén subyacente. El epitelio carece de vasos sanguíneos por lo que su sustento depende de la difusión de nutrientes a través de la membrana basal provenientes de los capilares sanguíneos presentes en el tejido de sostén (Fig.2.5).

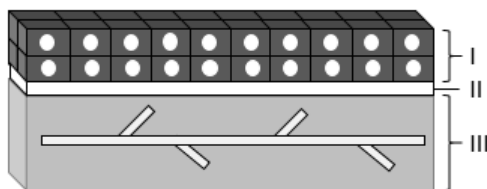


Figura 2.5: Distribución del tejido epitelial (I), la membrana basal (II) y el tejido de sostén subyacente (III). Se observa la vasculatura del tejido de sostén.

El desarrollo de una neoplasia maligna se divide en dos etapas principales: la etapa celular y la etapa macroscópica. La primera se refiere a la evolución temprana del tumor, cuando las células proliferantes no han comenzado a aglomerarse. La segunda comienza cuando agrupaciones de estas células proliferantes se condensan en una forma compacta. El cambio más notable durante la evolución macroscópica es el relacionado con el proceso de angiogénesis que hace que el tumor aumente rápida y considerablemente de tamaño. Por este hecho se usa la vascularización como línea divisoria entre las etapas macroscópicas [30].

La etapa avascular se caracteriza por un desarrollo local de la neoplasia, con un rango de acción y peligrosidad limitadas, en el que las células tumorales presentan un alto grado de adhesión, haciendo del tumor una masa compacta con forma semiesférica [14, 30]. La difusión de los nutrientes y el oxígeno transportados por el sistema circulatorio constituye la forma de sustento principal del tumor. En diversos estudios *in vitro* se han utilizado MTS para simular el desarrollo avascular tumoral. Estos exhiben una proliferación exponencial inicial seguida de una saturación en el crecimiento, incluso en presencia de un suministro constante de nutrientes. Los procesos responsables de este comportamiento se relacionan con la auto organización de las células tumorales y el alcance limitado de la difusión [5, 16]. Se puede inferir que sin una nueva forma de obtener los nutrientes el tumor no puede crecer por encima de 1 o 2mm. Durante esta etapa las células cancerígenas presentan en alguna medida las mutaciones distintivas relacionadas directamente con el ciclo celular: la inmortalidad replicativa, la producción de señales de crecimiento, la evasión de señales que inhiben su proliferación y la resistencia a la muerte celular. A medida que progresa esta etapa, dichas mutaciones se vuelven más marcadas aumentando la malignidad del tumor [30]. A pesar de esto, rara vez muestran signos de invasión local, confinándose al tejido donde se originó la neoplasia, lo que se conoce como tumor *in situ* (Fig.2.6).

Una vez que el tumor alcanza el máximo tamaño sostenible mediante la difusión de nutrientes, comienza su entrada en la etapa vascular. El evento que define la transición de una etapa a la

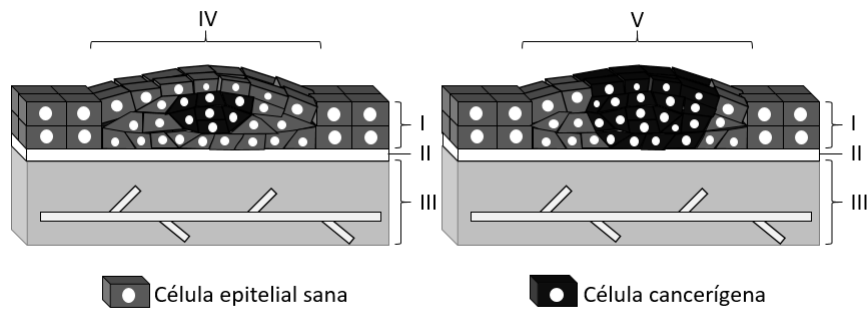


Figura 2.6: Evolución de un tumor durante la etapa avascular. Se aprecia en ambos esquemas el desplazamiento de las células sanas del epitelio (*I*) por la expansión del tumor (*IV*, *V*). Eventualmente la lesión se vuelve visible en la cavidad (*V*) pues las células cancerígenas se alzan sobre el epitelio. La membrana basal (*II*) se mantiene intacta y no existe invasión del tejido de sostén subyacente (*III*) por parte del tumor.

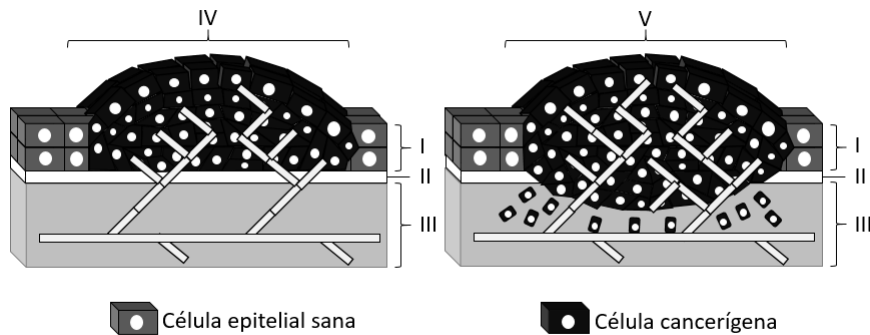


Figura 2.7: Evolución de un tumor durante la etapa vascular. Se aprecia en ambos esquemas el incremento de la neovascularización inducida por el tumor (*IV*, *V*). En un principio las células cancerígenas (*IV*) no son capaces de penetrar la membrana basal (*II*). Pero el progreso de la angiogénesis degrada esta membrana (*II*) permitiendo la invasión (*V*) del tejido de sostén subyacente (*III*). En los instantes de máximo desarrollo de la neoplasia ocurren desprendimientos de células que proceden a continuar la cascada metastásica (*V*).

otra es la adquisición, por parte de las células cancerígenas, de la capacidad de producir factores angiogénicos que penetran el tejido sano circundante y estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos [3, 30]. Estos vasos recién formados penetran la masa del tumor alimentándolo con abundantes nutrientes y potenciando su crecimiento por encima del máximo permitido [30, 23]. Como consecuencia del proceso de angiogénesis y de los cambios en la matriz de interacción de las células tumorales ocurre una degradación de la membrana basal y de la matriz extracelular. Esto posibilita la invasión local de los tejidos vecinos, abandonando la condición de tumor *in situ* para transformarse en un tumor invasivo. Eventualmente las células cancerígenas cercanas o pertenecientes a la frontera del tumor sufren de la pérdida de la adhesión intercelular y comienzan a expresar movilidad. De esta forma pueden desprenderse y migrar a través del tejido de sostén hasta alcanzar un capilar o vaso sanguíneo, con el objetivo de continuar y culminar la cascada metastásica (Fig.2.7).

Capítulo 3

Definición del modelo

En esta sección se concibe el modelo de autómatas celulares que se presenta en este trabajo. Se comienza definiendo formalmente un autómata celular [6, página 67].

Definición 3.1 *Un autómata celular es una tupla $(\mathcal{L}; \mathcal{N}; \mathcal{E}; \mathcal{R})$ que se compone de los siguientes elementos representativos:*

\mathcal{L} : *Es un conjunto potencialmente infinito de células.*

\mathcal{N} : $\mathcal{L} \times \mathcal{L} \rightarrow \{0, 1\}$ *es una función de vecindad, que puede ser vista como una relación, usualmente reflexiva y simétrica, entre las células. Esta función muestra qué pares de células son vecinas, o sea, la geometría de la organización celular.*

\mathcal{E} : *Es un conjunto de estados. A cada célula del conjunto \mathcal{L} se le asigna un estado asociado en cada instante de tiempo.*

\mathcal{R} : $\mathcal{E}^{|\mathcal{N}(v)|} \rightarrow \mathcal{E}$ *es una función de transición definida localmente. Esta función es el núcleo de la dinámica de un autómata celular, y comúnmente se expresa mediante reglas que definen el estado de la célula en el siguiente instante de tiempo a partir del estado de las células vecinas. El conjunto que contiene el estado de las células vecinas se obtiene mediante la función $\mathcal{N}(v)$, que se define en 3.7.*

Un problema que surge al consultar la bibliografía sobre autómatas celulares y modelos que hacen uso de los mismos es la notación y la formulación de los conceptos propios del tema. Diferentes autores proponen notaciones distintas para expresar ideas similares y definiciones generales que se adaptan a su problema particular, llevando a cabo una relajación del rigor matemático. En el presente trabajo se utiliza la notación empleada en [6, páginas 59-101] escrita por Andreas Deutsch y Sabine Dormann, autores de numerosos artículos relacionados con la modelación matemática y, en especial, la modelación mediante autómatas celulares.

3.1. Hipótesis del modelo

Como se expuso en la sección 2 el cáncer es una enfermedad extremadamente compleja compuesta por una gran cantidad de procesos, interacciones celulares y factores. Es parte del proceso de modelación lograr una simplificación del problema para hacerlo tratable, mediante la reducción de la realidad a un conjunto de hipótesis. A continuación se plantean las hipótesis generales en las que se basa el presente modelo de autómatas celulares, pero en secciones posteriores se

expondrán suposiciones más específicas a medida que se profundice en los distintos temas. El modelo toma como objeto de estudio al tipo de cáncer conocido como carcinoma o cáncer de células epiteliales.

- I. **Progresión idealizada del desarrollo tumoral:** *Se asume que el desarrollo tumoral sigue una progresión idealizada dividida en las etapas avascular y vascular, donde el comportamiento macroscópico del tumor está definido por las mutaciones que expresan las células cancerígenas.*
- II. **Mutaciones de las células cancerígenas:** *Se asume que la acumulación de mutaciones en la célula cancerígena se define como un proceso secuencial y sigue un orden establecido, es decir, durante la etapa avascular se expresan las mutaciones relacionadas con el ciclo celular y la proliferación tumoral, y durante la etapa vascular se expresan las mutaciones relacionadas con la angiogénesis y metástasis, en adición a las anteriores.*
- III. **Entidades biológicas del modelo:** *Las entidades biológicas presentes en el modelo se componen únicamente de los tipos de células definidos en el conjunto de estados del autómata celular.*
- IV. **Interacciones entre las entidades del modelo:** *Las interacciones entre las distintas células del modelo se compone solamente por las reglas definidas en la función de transición del autómata.*
- V. **Invarianza de las células normales:** *Se asume que la población de células normales del organismo es estática e invariante durante el transcurso del tiempo, es decir, no incurren en los procesos de división ni muerte celular.*
- VI. **Homogeneidad de las células cancerígenas:** *Se asume que la población de células cancerígenas que conforma la masa de un tumor es homogénea, es decir, no existen subtipos con mutaciones distintas o que estén en distintas etapas del ciclo celular.*
- VII. **Suficiencia de nutrientes:** *Se asume que el suministro de nutrientes y oxígeno es constante y suficiente para que todo tumor representado en el autómata celular se desarrolle adecuadamente.*
- VIII. **Desarrollo tumoral en función de la población:** *Se asume que el avance de un tumor a través de las distintas etapas de su desarrollo depende únicamente de su población celular, descrita por la ecuación de Verhulst de crecimiento logístico.*
- IX. **Proceso de crecimiento simple:** *El desarrollo tumoral se representa mediante un proceso de crecimiento simple, es decir, una posición ocupada por una de estas células tumorales permanece ocupada en los restantes instantes de tiempo, salvo que la masa cancerígena a la que pertenecen sea eliminada de la simulación como ocurre con las metástasis.*
- X. **Adhesión celular:** *Se asume que la adhesión de las células tumorales se mantiene en todo momento salvo en los desprendimientos de células migratorias como parte de la cascada metastásica.*
- XI. **Vías de la metástasis:** *Se consideran solamente la diseminación hemática y linfática como vías de la metástasis.*

XII. Representación del tejido: *Se asume que un tejido puede ser representado mediante una red de mundo pequeño, generada a partir del modelo Watts-Strogatz donde las coordenadas de los vértices poseen dos componentes $x, y \in \mathbb{N}$ que constituyen la localización de la célula en el plano correspondiente con un corte de dicho tejido.*

Esta última hipótesis es la que permite asumir que las conexiones cortas representan el contacto físico entre dos células debido a su proximidad, y las conexiones largas representan la posibilidad de que dos células sean capaces de interactuar dada su conexión a través del sistema circulatorio o linfático. Además, esta hipótesis expone que no serán considerados otros tipos de enlaces o interacciones entre las células, y simplifica el posicionamiento espacial de las células a partir sus coordenadas. Estas ideas se exponen con mayor profundidad en la sección siguiente.

3.2. Función de vecindad

Las redes complejas pueden representar un amplio rango de sistemas tanto en la sociedad humana como en la naturaleza. Tradicionalmente estos sistemas han sido modelados como grafos aleatorios, pero actualmente se conoce que la topología y evolución de redes reales son gobernadas por principios de organización robustos [21]. El presente trabajo explora el comportamiento de autómatas celulares definidos sobre un tipo de red compleja: las redes de mundo pequeño, con el objetivo de modelar los mecanismos de invasión, migración y metástasis de un tumor, y comparar los datos obtenidos con resultados existentes en la literatura científica.

Un tejido blando es conjunto de células interconectadas. Estas conexiones pueden ser de dos tipos. El primer tipo existe cuando hay una cercanía física, e.g. el contacto entre las membranas de dos células distintas. El segundo tipo se manifiesta cuando entre dos células no existe el contacto físico, pero están conectadas a través del sistema circulatorio por su cercanía a capilares sanguíneos o vasos linfáticos. Este último tipo de conexión se aprecia en la figura 3.1. Esta conexión se interpreta como la capacidad de una célula cancerígena de interactuar con su célula vecina normal y esta interacción, a su vez, se define como la acción de desplazar a la célula normal de su posición, para ser ocupada por la célula cancerígena mediante un proceso de migración o por su propia descendencia. Las posibles interacciones se pueden apreciar en la figura 3.2 [5].

El conjunto de células interconectadas se representa mediante una red, definida a partir de un grafo no dirigido con aristas entre vecinos inmediatos, correspondientes con el primer tipo de conexión, y aristas entre vértices distantes, correspondientes con el segundo tipo de conexión.

Definición 3.2 *Sea $G(V, A)$ un grafo no dirigido donde los conjuntos V y A representan los vértices y las aristas del grafo respectivamente. Se usa $V(G)$ y $A(G)$ para denotar los conjuntos de vértices y aristas del grafo G cuando dicho grafo no se enuncia en el contexto.*

Definición 3.3 *El conjunto de vértices $V(G)$ está dividido en dos subconjuntos $V_1(G)$ y $V_2(G)$ disjuntos que forman una partición. Por tanto, satisfacen las siguientes propiedades:*

$$V_1(G) \cup V_2(G) = V(G), \quad (3.1a)$$

$$V_1(G) \cap V_2(G) = \emptyset. \quad (3.1b)$$

Los subconjuntos definidos en 3.3 representan órganos, también llamadas localizaciones, que se corresponden con el órgano primario donde se origina el cáncer y un órgano preferencial de la metástasis, es decir, un órgano que es colonizado con frecuencia por el tipo de cáncer que surgió en el órgano primario. Es necesario resaltar que ambas localizaciones pueden ser el mismo órgano pero dos porciones distintas de tejido. Si se quiere indicar el subconjunto al que pertenece un vértice v determinado se utiliza la notación $V_v(G)$.

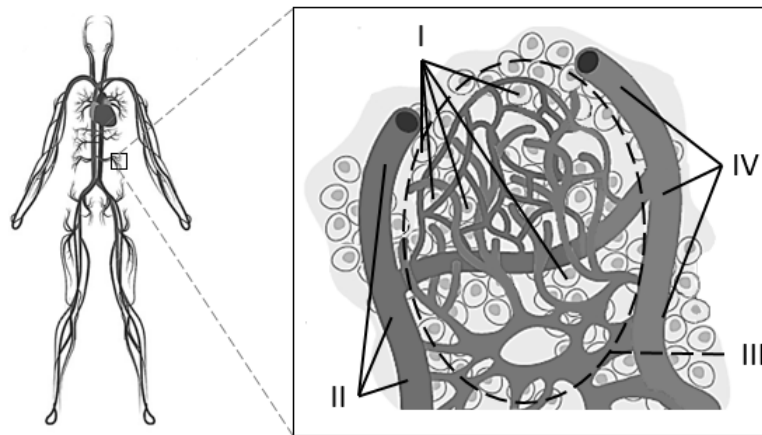


Figura 3.1: Visualización del sistema circulatorio en el organismo y de la circulación interna de un tejido. El sistema circulatorio es el encargado de conducir y circular la sangre por todo el organismo y la linfa unidireccionalmente hacia el corazón. En la ampliación se aprecia el flujo de la circulación interna del tejido conformado por las células (*I*) y sigue el siguiente recorrido: las arterias (*II*) traen la sangre oxigenada desde el corazón, pasa por las arteriolas, capilares sanguíneos y vénulas (*III*) y finalmente desemboca en las venas (*IV*) que llevan la sangre de vuelta al corazón para ser oxigenada nuevamente.

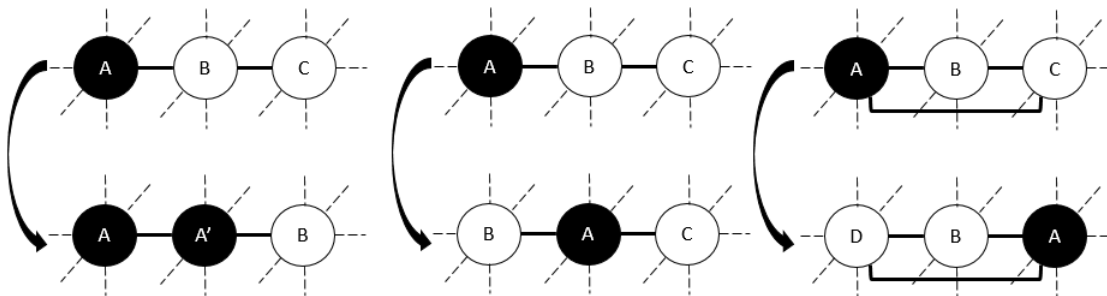


Figura 3.2: Representación de las posibles interacciones entre células cancerígenas y normales.
Izquierda: *División Celular* - La célula cancerígena A tiene una conexión física con la célula normal B. En el siguiente instante de tiempo, la célula A se divide dando origen a la célula cancerígena A' que pasa a ocupar la posición de B, desplazándola de la misma.
Centro: *Migración* - La célula cancerígena A posee una mutación que le hace ganar movilidad y la posibilidad de migrar a través del tejido circundante, que le permite ocupar la posición de la célula normal B. En el siguiente instante de tiempo A se desplaza de su posición, migra hacia B y la desplaza de su posición, ocupando entonces la localización de A.
Derecha: *Metástasis* - La célula cancerígena A posee una conexión distante con la célula normal C, mediante su capacidad de penetrar el sistema circulatorio y abandonarlo en la posición de C. En el siguiente instante de tiempo A se desplaza de su posición, migra hacia C y la desplaza de su posición. La localización inicial de A es ocupada por una célula normal D, descendiente de las células vecinas de esa posición.

Definición 3.4 *Los conjuntos $A^n(G)$ y $A^d(G)$ contienen las aristas del grafo que se corresponden con conexiones inmediatas y distantes respectivamente. Satisfacen las siguientes propiedades:*

$$A^n(G) \cup A^d(G) = A(G), \quad (3.2a)$$

$$A^n(G) \cap A^d(G) = \emptyset. \quad (3.2b)$$

De esta manera estos subconjuntos de aristas constituyen una partición del conjunto de aristas $A(G)$.

A partir de los conjuntos $V(G)$ y $A(G)$ se definen los elementos representativos \mathcal{L} y \mathcal{N} del modelo de autómatas celulares del presente trabajo de manera que se corresponda con lo expuesto en la definición 3.1. Las declaraciones de los elementos representativos del autómata celular aparecerán enmarcados en un recuadro negro para una mejor distinción.

Definición 3.5 *El conjunto de células \mathcal{L} se define a partir del conjunto de vértices del grafo $V(G)$ como se muestra a continuación:*

$$\boxed{\mathcal{L} = V(G)}. \quad (3.3)$$

Con el objetivo de evitar ambigüedades y sin pérdida de rigor, cuando se vaya a referir al conjunto de células siempre se utiliza el conjunto de vértices $V(G)$. Los términos vértice y célula se utilizarán indistintamente.

Definición 3.6 *La función de vecindad \mathcal{N} se define a partir del conjunto de aristas del grafo $A(G)$ como se muestra a continuación:*

$$\boxed{\mathcal{N} : V(G) \times V(G) \rightarrow \{0, 1\}}, \quad (3.4a)$$

$$\boxed{\mathcal{N}(v, w) = \begin{cases} 0 & \text{si } \{v, w\} \notin A(G) \\ 1 & \text{si } \{v, w\} \in A(G) \end{cases}}, \quad (3.4b)$$

o sea, los vértices $v \in V(G)$ y $w \in V(G)$ son vecinos en el autómata celular si existe una arista en G que los conecta.

Definición 3.7 *Se define a partir de la función de vecindad $\mathcal{N}(v, w)$ la vecindad del vértice $v \in V(G)$ como el conjunto de vértices $\mathcal{N}(v)$ que poseen aristas con el vértice v , es decir:*

$$\mathcal{N}(v) = \{w \mid \mathcal{N}(v, w) = 1\}. \quad (3.5)$$

Definición 3.8 *Se define a partir del conjunto $\mathcal{N}(v)$ que contiene a los vértices vecinos de v los subconjuntos $\mathcal{N}^n(v) \subseteq \mathcal{N}(v)$ y $\mathcal{N}^d(v) \subseteq \mathcal{N}(v)$ que contienen los vértices vecinos inmediatos y los vértices vecinos distantes del vértice v respectivamente:*

$$\mathcal{N}^n(v) = \{w \mid w \in \mathcal{N}(v) \wedge \{v, w\} \in A^n(G)\}, \quad (3.6a)$$

$$\mathcal{N}^d(v) = \{w \mid w \in \mathcal{N}(v) \wedge \{v, w\} \in A^d(G)\}, \quad (3.6b)$$

3.3. Conjunto de células: modelo Watts-Strogatz

En la sección 3.2 definimos un tejido blando como un conjunto de células que presenta dos tipos de conexiones: entre células vecinas cercanas y entre células distantes. La generación de la red utilizada en el presente modelo de autómatas celulares se expone a continuación. En [31], Duncan J. Watts y Steven H. Strogatz mostraron que existen muchas redes biológicas, tecnológicas y sociales que yacen entre las redes regulares y las aleatorias que tradicionalmente han sido utilizadas para modelar distintos tipos de sistemas dinámicos. La clasificación y diferenciación de estas redes se lleva a cabo mediante los valores del coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*) y la longitud promedio del camino (*average path length*).

Definición 3.9 Sea v un vértice del grafo que posee k_v aristas que lo conectan a k_v vértices. El valor entre el número de aristas K_v que existen en realidad entre estos k_v vértices y el número máximo de aristas posibles¹ $k_v(k_v - 1)/2$ es el coeficiente de agrupamiento del vértice v y se determina como:

$$C_v = \frac{2K_v}{k_v(k_v - 1)}. \quad (3.7)$$

Definición 3.10 El coeficiente de agrupamiento global del grafo C_G es el promedio de todos los coeficientes de agrupamiento individuales C_v , es decir:

$$C_G = \frac{1}{|V(G)|} \sum_{v=1}^{|V(G)|} C_v. \quad (3.8)$$

Si observamos la figura 3.1 las células pertenecientes al tejido están conectadas con numerosas células vecinas inmediatas, y estas vecinas inmediatas están conectadas entre sí. Dada la expresión con que se determina el coeficiente de agrupamiento (3.7) y la alta interconectividad existente se puede afirmar que la gran mayoría de las células pertenecientes al tejido poseen un alto coeficiente de agrupamiento. Por tanto, el coeficiente de agrupamiento global (3.8) de la red también posee un valor alto.

En un grafo, la distancia entre dos vértices es el menor número de aristas de un camino entre ellos. La longitud promedio del camino es la media de las distancias entre todo par de vértices pertenecientes al grafo y se denota como ℓ_G . La existencia de las numerosas conexiones distantes a través del sistema circulatorio hacen posible que el tejido posea un valor pequeño de distancia para cualquier par de células, ya que pueden estar conectadas mediante un camino que use estas conexiones. Podemos deducir entonces que esta red de células posee una longitud promedio del camino relativamente pequeña.

Como resultado podemos tomar como hipótesis que un tejido vivo posee un alto coeficiente de agrupamiento y una longitud promedio del camino pequeña. Un tipo de red compleja que posee las características anteriores son las redes de mundo pequeño por lo que pueden ser utilizadas para representar un tejido vivo. Es posible generar grafos con estas características usando el modelo de Watts y Strogatz [31]. Los autores proponen un modelo de un solo parámetro que devuelve una red de mundo pequeño, ubicada entre un grafo regular y un grafo aleatorio. El algoritmo propuesto por el modelo, que es utilizado para generar las redes de mundo pequeño usadas en el presente trabajo, es el siguiente [21]:

¹El número máximo de aristas posibles se alcanza cuando los k_v vecinos del vértice v pertenecen a un clique. Un clique en un grafo no dirigido es un conjunto de vértices tal que para todo par de vértices, existe una arista que los conecta.

- (1) *Inicio*: Comenzamos con un grafo con q vértices, e.g. un anillo o una malla, en los que cada vértice está conectado a k vecinos inmediatos.
- (2) *Aleatorización*: Reconectamos de forma aleatoria cada arista del grafo con una probabilidad p de tal forma que no existan aristas duplicadas ni bucles. Este procedimiento introduce $\frac{p * q * k}{2}$ aristas que conectan vértices distantes. Mediante la variación de p , se puede observar la transición entre el orden con $p = 0$ y un grafo totalmente aleatorio con $p = 1$ (Fig. 3.3).

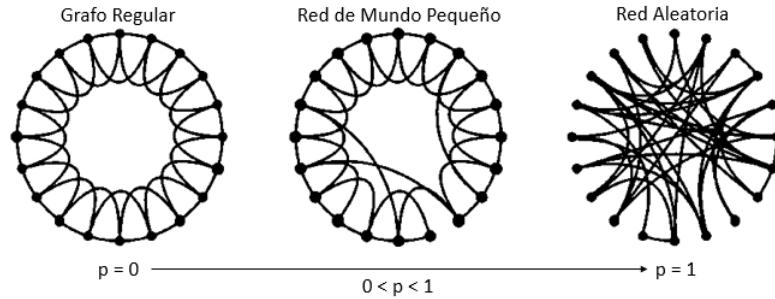


Figura 3.3: Proceso de reconexión aleatoria del modelo Watts-Strogatz (Figura tomada de [21]). Se fijan $q = 20$ vértices, cada uno conectado a sus cuatro vecinos más cercanos. Para $p = 0$ el anillo original se queda inalterado, y a medida que se incrementa p la red se vuelve desordenada. Para $p = 1$ todas las aristas del grafo son reconectadas.

3.3.1. Implementación del modelo Watts-Strogatz

El modelo Watts-Strogatz, tomando en cuenta la hipótesis XII sobre la representación del tejido, parte de un grafo en el que cada vértice ha sido conectado con un número de sus vecinos inmediatos. Las aristas que conforman el grafo son sometidas a un proceso de reconexión, donde se modifica uno de los extremos de la arista. El nuevo extremo se elige de entre los vértices restantes del grafo de forma aleatoria. Para el proceso de construcción consideremos una cuadrícula que divide el plano en secciones iguales, donde cada celda se corresponde con un vértice del grafo (Fig. 3.4).

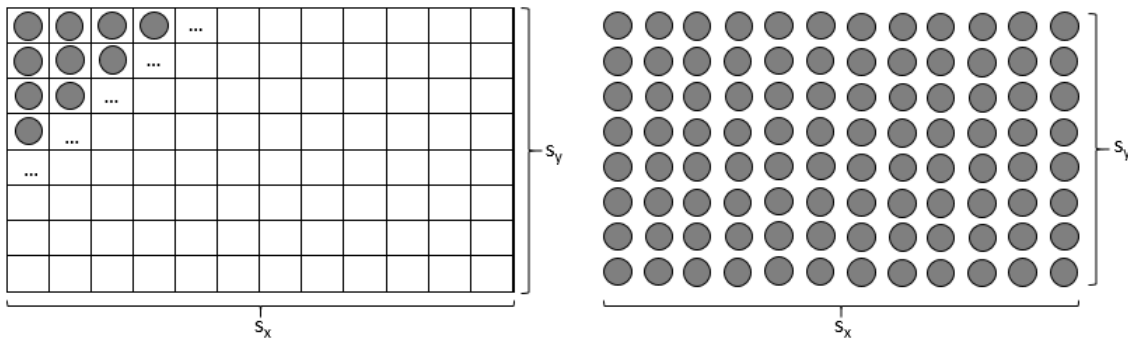


Figura 3.4: Disposición espacial de los vértices del grafo determinados mediante la cuadrícula que se muestra en la imagen izquierda, y que divide el plano en partes iguales para un total de $q = s_x \times s_y = 12 \times 8 = 96$ vértices como se muestra en la imagen derecha.

Como se expuso en la definición 3.8 el presente modelo de autómatas celulares hace uso de los conjuntos $A^n(G)$ y $A^d(G)$ de aristas del grafo que se corresponden con conexiones inmediatas

y distantes respectivamente. La idea de la implementación del modelo Watts-Strogatz para la construcción del grafo es agregar todas las aristas inmediatas al conjunto $A^n(G)$ y a medida que sean reconectadas son removidas de este conjunto y se añaden a $A^d(G)$. Existen varias alternativas a la hora de elegir las conexiones inmediatas de cada vértice donde cada una tiene un impacto importante sobre las propiedades de la red. En la figura 3.5 se pueden apreciar algunos diagramas de posibles configuraciones de vecindad. Comenzamos exponiendo la definición de la distancia euclideana para definir posteriormente una función que permite obtener la vecindad inmediata de un vértice.

Definición 3.11 La función $d_E(v, w)$, que recibe dos vértices $v \in V(G)$ y $w \in V(G)$, se corresponde con la distancia euclidiana entre los dos puntos del espacio que ocupan dichos vértices y se determina como:

$$d_E(v, w) = \sqrt{(v_x - w_x)^2 + (v_y - w_y)^2}. \quad (3.9)$$

Definición 3.12 Dado un vértice v en el sistema de coordenadas cartesianas que se utilizó para crear la malla original, definimos como vecindad inmediata de v al conjunto de vértices $\mathcal{N}_I(v, R) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ con $m = |\mathcal{N}_I(v, R)|$ que cumplen la condición $d_E(v, w) \leq R$, es decir:

$$\mathcal{N}_I(v, R) = \{w | d_E(v, w) \leq R\}. \quad (3.10)$$

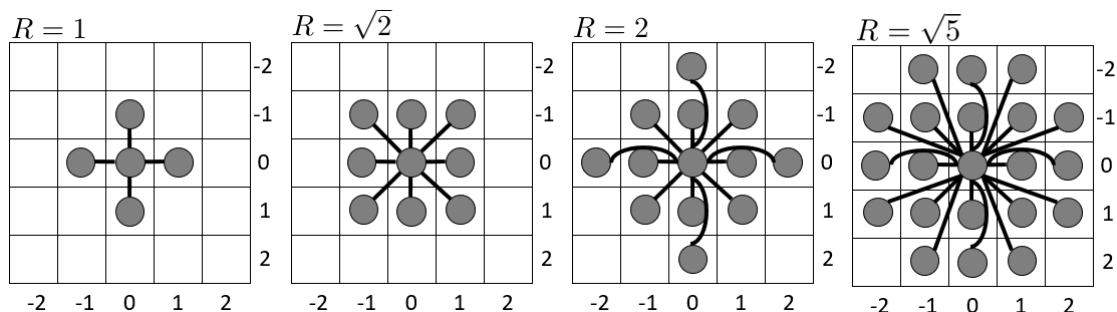


Figura 3.5: Configuraciones de vecindad obtenidas mediante la variación de R . En todos los diagramas el vértice $v = (0, 0)$ es el centro de la configuración y se muestra en cada uno el valor de R utilizado para generarla.

Es necesario también discutir la inclusión de aristas periódicas al grafo. Una arista periódica conecta dos extremos opuestos de la malla, por lo que la inclusión de estas aristas constituye la implementación de una frontera periódica en la malla. El modelo Watts-Strogatz asegura que el grafo creado posee las propiedades expuestas si todos los vértices tienen el mismo grado, pero como se puede apreciar, un vértice perteneciente a uno o varios lados del plano definido será referenciado por un número menor de aristas. La necesidad de incluir aristas periódicas es una forma de hacer que estos vértices posean el grado adecuado. La desventaja de este procedimiento es la ausencia de una interpretación natural de dichas aristas periódicas por el modelo de autómatas celulares que se presenta en este manuscrito. Se infiere que la inclusión de estas aristas al grafo posee influencia sobre las propiedades del mismo.

La selección de un valor adecuado de R , la probabilidad de reconexión p y la inclusión de aristas periódicas son los factores que determinan las propiedades del grafo resultante, cuestiones que se abordan en la sección 3.3.2. Finalmente, la implementación del modelo Watts-Strogatz se expone en el algoritmo 1 y los procedimientos que se llevan a cabo se detallan a continuación para mayor claridad.

Algoritmo 1: Implementación del Modelo Watts-Strogatz.

Data: s_x, s_y, s_o, p, R
Result: G

```
1  $V_1 = \{\}$ ;  
2  $V_2 = \{\}$ ;  
3  $A^n = \{\}$ ;  
4  $A^d = \{\}$ ;  
5 for  $i = 0, 1, \dots, s_x - 1$  do  
6   for  $j = 0, 1, \dots, s_y - 1$  do  
7      $v = (i, j)$ ;  
8     if  $i < s_o$  then  
9        $V_1 = V_1 \cup v$ ;  
10    else  
11       $V_2 = V_2 \cup v$ ;  
12  $V = V_1 \cup V_2$ ;  
13 for  $v \in V$  do  
14   for  $w \in N_I(v, R)$  do  
15      $a = \{v, w\}$ ;  
16      $A^n = A^n \cup \{a\}$ ;  
17 for  $\{v, w\} \in A^n$  do  
18   if  $\text{Random}(0, 1) < p$  then  
19      $A^n = A^n \setminus \{v, w\}$ ;  
20     repeat  
21        $w' = \text{Select-Random-Vertex}(V)$ ;  
22     until  $\{v, w'\} \notin A^n \wedge \{v, w'\} \notin A^d \wedge v \neq w'$ ;  
23      $A^d = A^d \cup \{v, w'\}$ ;  
24  $A = A^n \cup A^d$ ;  
25  $G = (V, A)$ ;  
26 return  $G$ ;
```

Declaración de los conjuntos que componen el grafo G (1-4): Se declaran los conjuntos V_1 , V_2 , A_n y A_d , inicialmente vacíos, correspondientes con los vértices de las localizaciones primaria y secundaria, y las conexiones inmediatas y distantes respectivamente.

Crear vértices (5-11): Se añaden a los conjuntos V_1 y V_2 los vértices que conforman el grafo. Cada vértice v de coordenadas (v_x, v_y) se corresponde con una celda de la malla. Los valores s_x y s_y son las cantidades de vértices del grafo por cada una de las componentes del plano respectivamente (Fig. 3.4). Cada vértice se añade al conjunto V_1 o V_2 correspondiente, que se determina a partir del parámetro s_o con $0 \leq s_o < s_x$ que indica la división del grafo entre una localización y la otra.

Añadir aristas inmediatas (12-16): Se itera por todos los vértices del grafo resultado de la unión de los conjuntos V_1 y V_2 . Por cada vértice $v \in V$ se obtiene su vecindad inmediata $N_I(v, R)$ y se itera por todos los vértices vecinos. Se crea una arista entre v y cada vértice vecino

w y se añade al conjunto de aristas inmediatas A^n . Dado que la unión entre conjuntos da como resultado un conjunto donde no existen elementos repetidos, no es necesario verificar si una nueva arista ya pertenece al conjunto A^n antes de ser añadida.

Reconexión de las aristas (17-26): Se itera por cada arista a del grafo y con probabilidad p se reconecta el vértice destino de la arista. La generación del valor aleatorio que se compara con p para el cálculo de la probabilidad sigue una distribución uniforme en $(0, 1)$. La arista $\{v, w\}$ seleccionada para su reconexión se elimina del conjunto A^n y se procede a encontrar el nuevo vértice destino. El nuevo vértice destino w' se elige de entre todos los vértices del grafo, pero no puede ser el origen de la arista porque no se permiten bucles, y la nueva arista formada no puede existir en el grafo ya que no se permiten duplicados. La nueva arista $\{v, w'\}$ se añade al conjunto A^d , identificando satisfactoriamente la nueva conexión como distante. Finalmente, se realiza la unión de los conjuntos A^n y A^d , y se declara el grafo G que se retorna como resultado del algoritmo. En la figura 3.6 se puede apreciar la disposición de los vértices de las caras externas y las conexiones distantes una vez concluido el procedimiento.

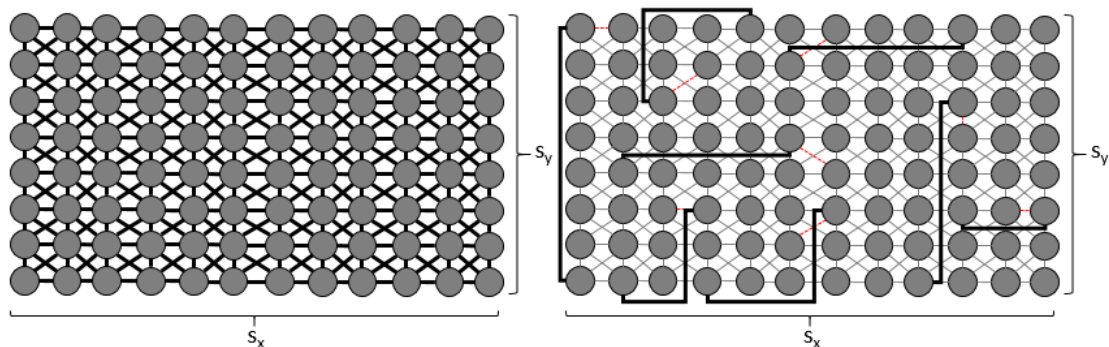


Figura 3.6: Detalles de la disposición de las aristas inmediatas y reconectadas en el grafo presentado en la figura 3.4. En el diagrama izquierdo se muestra el grafo construido utilizando la configuración de vecindad generada con $R = 2$, y en el derecho se muestra el grafo una vez concluido el proceso de reconexión de las aristas.

3.3.2. Propiedades del grafo resultante del modelo Watts-Strogatz

En la sección anterior se expuso que el valor del radio de la vecindad inmediata R y las aristas periódicas determinan las propiedades del grafo generado mediante el modelo Watts-Strogatz. Se propone en esta sección exponer estadísticamente la medida en que afecta el coeficiente de agrupamiento global de la red y la longitud promedio del camino la ausencia o presencia de estas aristas en conjunción con varios valores de R . Con el objetivo de efectuar esta prueba el algoritmo 1 puede alternar entre la inclusión o no de las aristas periódicas. Si se toma que la distancia euclidiana entre dos vértices que se encuentran en extremos opuestos del grafo v y w es igual a 1 (siendo $R = 1$ el menor valor de radio de la vecindad concebido) entonces la arista periódica entre v y w estará contenida en las vecindades inmediatas de estos vértices. La implementación de esta condición permite alternar entre la inclusión o no de aristas periódicas al grafo resultante.

Para verificar el impacto de las distintas configuraciones de vecindad inmediatas y de la inclusión o no de aristas periódicas en los valores del coeficiente de agrupamiento C_G y de la longitud promedio del camino de la red ℓ_G se realizaron diversas pruebas mediante la construcción

de distintas redes con una cantidad total de $q = s_x \times s_y = 40 \times 20 = 800$ vértices y alternando distintos valores de R y p con la inclusión o no de aristas periódicas. Cada uno de los valores de C_G y ℓ_G , mostrados en el cuadro 3.1, fueron obtenidos promediando los resultados provenientes de la realización de 30 ejecuciones.

Parámetros			Probabilidad de reconexión					
			$p = 0$	$p = 10^{-4}$	$p = 10^{-3}$	$p = 10^{-2}$	$p = 10^{-1}$	$p = 1$
$R = 1$	Aristas periódicas	C_G	0	0	0.0001	0.0001	0.0007	0.0007
		ℓ_G	15	14.9699	14.1113	10.2807	6.6847	5.1387
	No aristas periódicas	C_G	0	0	0	0	0.0007	0.0042
		ℓ_G	19.975	19.8841	17.0731	11.8948	7.0317	5.2847
$R = \sqrt{2}$	Aristas periódicas	C_G	0.4284	0.4283	0.4271	0.4151	0.3155	0.0088
		ℓ_G	10.8165	10.6258	9.2563	6.6914	4.4453	3.4615
	No aristas periódicas	C_G	0.4554	0.4554	0.4538	0.4423	0.3334	0.0089
		ℓ_G	14.8229	14.664	11.3451	7.5682	4.6398	3.5439
$R = 2$	Aristas periódicas	C_G	0.4328	0.4326	0.4228	0.4209	0.3219	0.0137
		ℓ_G	7.6976	7.4887	6.9479	5.1801	3.6611	2.9432
	No aristas periódicas	C_G	0.4731	0.4729	0.4716	0.4595	0.3506	0.0126
		ℓ_G	10.2375	9.8962	8.5608	5.6387	3.8089	3.0155
$R = \sqrt{5}$	Aristas periódicas	C_G	0.5157	0.5155	0.5138	0.501	0.3832	0.0235
		ℓ_G	5.9356	5.7967	5.0588	3.9797	3.0175	2.5704
	No aristas periódicas	C_G	0.5697	0.5696	0.5679	0.5526	0.4186	0.0217
		ℓ_G	7.9587	7.6352	6.1198	4.2943	3.1359	2.6226

Cuadro 3.1: Datos de las pruebas realizadas para verificar el impacto de las distintas configuraciones de vecindad y de la inclusión de aristas periódicas en los valores del coeficiente de agrupamiento C_G y de la longitud promedio del camino de la red ℓ_G .

Se observa que para un mismo valor de R e independientemente si se incluyen o no las aristas periódicas, a medida que aumenta el valor de la probabilidad de reconexión p disminuye el coeficiente de agrupamiento global y disminuye la longitud promedio del camino, observándose la mayor disminución a medida que p se acerca a 1. Esto ocurre porque a medida que más aristas inmediatas son reconectadas a vértices distantes es menor la probabilidad de que estos vértices distantes estén conectados con los vecinos inmediatos del vértice focal, disminuyendo el valor del coeficiente de agrupamiento del grafo; pero a medida que aparecen más aristas distantes aumenta la probabilidad de que dos vértices aleatorios estén conectados a través de un camino más corto que utilice estas aristas, disminuyendo la longitud promedio del camino.

Además se cumple para toda combinación de R y p que la ausencia de aristas periódicas en el grafo hace que la longitud promedio del camino aumente, dado que permiten la existencia de posibles caminos entre vértices distantes que poseen distancias menores que los caminos que no cuentan con dichas aristas. Pero la ausencia de aristas periódicas, salvo para $p = 1$, provoca también un aumento en el coeficiente de agrupamiento del grafo, dado que los vértices que poseen vecinos conectados por aristas periódicas aportan valores pequeños del coeficiente de agrupamiento ya que existen muchos casos donde dichos vértices vecinos no están conectados entre sí.

Dado que la presencia de aristas periódicas carece de una interpretación natural como se mencionó en la sección 3.3.1, y que no afectan de forma negativa las propiedades deseadas del grafo resultante como se expuso en el texto anterior, se decide no incluirlas. Se elige la configuración de vecindad generada con $R = \sqrt{2}$ ya que los grafos construidos con este valor poseen coeficientes de agrupamiento altos y longitudes promedio del camino relativamente pequeñas. Además constituye la configuración de vecindad más sencilla que posee las características mencionadas

ya que provee de una interpretación natural para las conexiones inmediatas correspondientes con la cercanía física a diferencia de otras vecindades generadas con valores mayores de R ; e.g. para $R = 2$ se tienen vértices vecinos a distancia 2 del vértice central. En cuanto a la probabilidad de reconexión esta se encuentra entre los valores $p \in \{10^{-3}, 10^{-2}\}$ en los que ocurre un rápido descenso en el valor de la longitud promedio del camino mientras que el coeficiente de agrupamiento se mantiene casi invariante con un valor cercano a $C_G = 0.45$ para $R = \sqrt{2}$, que si atendemos lo planteado en [21] constituye un valor alto.

3.4. Conjunto de estados

Un estado en teoría de autómatas celulares es un valor numérico que se le asigna inicialmente a cada elemento del conjunto de células y puede cambiar en el transcurso de la ejecución. En este modelo el estado indica el tipo de célula biológica en la que estamos en presencia. Un corte transversal del tejido revela que está estructurado en capas donde cada una posee una función específica dentro del órgano (Fig. 3.7). El desarrollo macroscópico de un tumor depende en gran medida de las interacciones progresivas entre la masa de las células cancerígenas y cada una de estas capas de tejidos. En épocas pasadas de la histología² se clasificaba cada capa del tejido como parte del parénquima o del estroma. Se reconoce como parénquima al tejido que desempeña la función principal de un órgano específico, mientras que las capas de tejido que hacen de sostén y apoyo al tejido funcional se llama estroma. Generalmente el parénquima está conformado por el epitelio de un órgano. En la sección 2.8 se expuso el desarrollo idealizado de un tumor que se origina en células de tipo epitelial o carcinoma, y su expansión a través de las distintas capas de tejidos. Por lo que, en primera instancia, se requiere de un estado para las células del tejido epitelial.

Se han hecho progresos en el entendimiento de las complejas interacciones entre el tumor y el tejido sano del organismo, en especial las responsables de los comportamientos invasivos y migratorios del cáncer, pero muchos mecanismos no son comprendidos en su totalidad o se desconocen por completo en este momento [20]. Sin embargo se pueden distinguir varios procesos responsables de la invasión y migración: la degradación de la membrana basal que se desarrolla durante la angiogénesis, la deformación y desplazamiento del estroma como consecuencia de las fuerzas generadas por la expansión del tumor y la degradación de la ECM [20]. El tipo de célula cancerígena que entra en contacto con el estroma define cual proceso se llevará a cabo. La invasión se lleva a cabo por células cancerígenas pertenecientes a la masa del tumor una vez que se ha degradado la membrana basal, y la migración por células cancerígenas que poseen las mutaciones para desplazarse a través del estroma mediante la degradación de la ECM.

A pesar de la heterogeneidad de los tejidos que conforman el estroma, las interacciones entre la totalidad de los tejidos de sostén y las células cancerígenas resultan en uno de estos dos procesos: invasión o migración. Por este motivo no es necesario distinguir entre las distintas capas de tejidos de sostén en el autómata celular si solo se tienen en cuenta estas interacciones fundamentales. Luego se adopta una nueva hipótesis en el modelo que reduce la complejidad de la dinámica del autómata celular, representando los distintos tipos de tejidos de sostén simplemente como estroma. Las células del autómata correspondientes a este tejido se corresponden entonces a células biológicas reales o a clústeres de macromoléculas presentes en la ECM.

XIII. Tejidos de sostén o estroma: *Se representa a la totalidad de los tejidos de sostén de un órgano simplemente como estroma debido a que solo se consideran dos interacciones*

²La histología es la disciplina que estudia todo lo relacionado con los tejidos orgánicos: su estructura microscópica, su desarrollo y sus funciones.

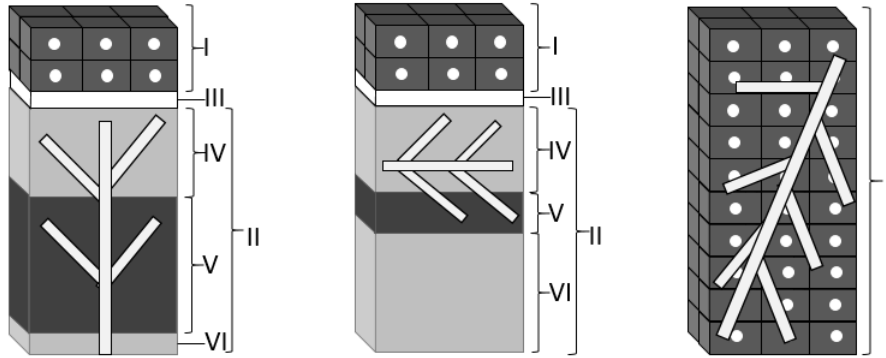


Figura 3.7: Distribución de las capas de tejidos en distintos órganos afectados comúnmente por el tipo de cáncer conocido como carcinoma [3].

Izquierda: Aparato digestivo - La estructura mostrada está presente en el esófago, estómago, intestinos y recto [32]. Como se puede apreciar todos los tejidos de sostén presentan vasculatura. Todas las formas de carcinomas que afectan al aparato digestivo comienzan en la mucosa: carcinoma de células escamosas del esófago, adenocarcinoma gástrico y adenocarcinoma colonrectal. La leyenda se muestra a continuación: mucosa (*I*) - formada por epitelio escamoso estratificado en el esófago y por epitelio cilíndrico columnar en estómago e intestinos; estroma (*II*) - tejidos de sostén; membrana basal (*III*); submucosa (*IV*) - formada por tejido conjuntivo; muscularis propia (*V*); serosa (*VI*).

Centro: Pulmón - La estructura mostrada está presente en las vías aéreas inferiores compuestas por tráquea, bronquios y bronquiolos [33]. Como se puede apreciar todos los tejidos de sostén con la excepción del cartílago hialino presentan vasculatura. El carcinoma pulmonar de células escamosas comienza en la mucosa de los bronquios en la mayoría de los casos. La leyenda se muestra a continuación: mucosa (*I*) - formada por epitelio pseudoestratificado columnar en la tráquea y bronquios primarios y por epitelio simple cilíndrico en los bronquiolos; estroma (*II*) - tejidos de sostén; membrana basal (*III*); submucosa (*IV*) - formada por tejido conjuntivo; músculo liso (*V*); cartílago hialino (*VI*) - formado por tejido conjuntivo duro.

Derecha: Hígado - El hígado está conformado por su propio tipo de célula: los hepatocitos (*I*) y constituyen su parénquima [34]. Los vasos del sistema circulatorio están presentes a lo largo del órgano. El cáncer de hígado que surge en esta clase de células se considera como un carcinoma y se conoce como hepatocarcinoma, aunque las metástasis en el hígado de otros tipos de cáncer son mucho más frecuentes que los que comienzan en el propio órgano.

fundamentales entre los tejidos sanos y el cáncer: la invasión y la migración. Por este motivo no es necesario hacer distinciones entre las distintas capas de sostén.

El tejido epitelial recubre toda superficie del cuerpo humano que tiene contacto con el exterior, e.g. órganos huecos, como el estómago y pulmones, o estructuras tubulares, como los bronquios y arterias. Estos espacios se conocen como luz de un órgano o lumen, en el caso de los bronquios, arterias e intestinos. En los carcinomas es común que la masa tumoral brote fuera del epitelio, evadiendo los controles de homeostasis del tejido y volviéndose una lesión. La manifestación fuera del epitelio constituye un marcador visible del desarrollo neoplásico, por lo que la luz de un órgano o lumen debe ser representada [3, 32, 33, 34, 35]. A partir de lo expuesto anteriormente se infieren los estados para las células normales. A continuación se define formalmente el estado de una célula del autómatas:

Definición 3.13 Sea un vértice $v \in V(G)$ y un instante de tiempo n del autómata. Se define entonces la función $s(v, n)$ que devuelve el estado del vértice v en el instante de tiempo n :

$$s : V(G) \times \mathbb{N} \rightarrow \mathcal{E}, \quad (3.11a)$$

$$s(v, n) = e_i, \quad (3.11b)$$

donde e_i es un estado cualquiera del conjunto de estados \mathcal{E} , es decir, $e_i \in \mathcal{E}$, $\forall i \in \{0, \dots, |\mathcal{E}|\}$.

A continuación, tomando en cuenta la hipótesis XIII sobre los tejidos de sostén, se disponen los estados para las células normales del autómata:

- $s(v, n) = 0$: El vértice v posee el estado correspondiente con el espacio vacío o lumen en el instante de tiempo n , y representa las cavidades huecas de los órganos y conductos.
- $s(v, n) = 1$: El vértice v representa una célula del epitelio en el instante de tiempo n , y corresponde con el tejido donde se origina el carcinoma.
- $s(v, n) = 2$: El vértice v posee el estado correspondiente con el estroma en el instante de tiempo n , y representa el conjunto de tejidos de sostén del órgano.

En cuanto a las células cancerígenas se distinguen tres estados fundamentales basado en las hipótesis del modelo y en lo expuesto en la sección 2:

- $s(v, n) = 3$: El vértice v representa una célula tumoral en el instante de tiempo n , y constituyen la masa neoplásica.
- $s(v, n) = 4$: El vértice v representa una célula migratoria en el instante de tiempo n , es decir, poseen las mutaciones necesarias para efectuar la cascada metastásica.
- $s(v, n) = 5$: El vértice v representa una célula micrometastásica en el instante de tiempo n , es decir, efectuaron la cascada metastásica satisfactoriamente y están colonizando la nueva localización, pero pueden ser destruidas por el sistema inmunitario o fallar en dicha colonización.

Luego el conjunto de estados tiene la forma:

$$\boxed{\mathcal{E} = \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}}. \quad (3.12)$$

Inicialmente se asigna a cada célula el estado correspondiente a partir de su posición en el tejido de cada localización representada en el autómata, es decir, se reproduce la estructura de los tejidos expuestos en la figura 3.7 a partir de la asignación correspondiente de los distintos estados. A unas pocas células del epitelio del órgano primario se les asigna el estado correspondiente a células cancerígenas tumorales que forman el foco neoplásico inicial. Las transiciones entre los estados de las células están sujetas a las reglas de la función de transición, definidas en las secciones siguientes.

3.5. Función de transición general

La dinámica de un autómata se representa mediante una regla de transición definida localmente, donde el estado futuro de una célula se infiere de su estado actual y su vecindad. La función es espacialmente homogénea, lo que significa que no depende de la posición espacial de la célula, pero puede ser extendida para incluir dependencias temporales o espaciales [6]. En cuanto a la naturaleza de la regla, esta puede ser determinista o estocástica. Si el modelo es determinista la aplicación de la regla a una célula devuelve un único estado en el siguiente instante de tiempo. En cambio, si el modelo es estocástico la aplicación de la regla a una célula está condicionada por el valor de una variable aleatoria. Esta variable aleatoria determina la probabilidad de la transición en función del estado anterior de la célula y su vecindad [6].

Se mencionó en la sección introductoria las ventajas de los autómatas celulares para razonar en términos de individuos, por lo que están mejor ajustados al problema de modelar poblaciones. Sin embargo, el enfoque tradicional en las distintas ramas de la ciencia es utilizar modelos basados en variables continuas, lo que provoca que la inferencia de la función de transición de estos modelos continuos sea un paso importante a resolver. Comenzamos con las definiciones de configuración global, configuración local, función de transición global y función de transición local:

Definición 3.14 *Una configuración global del autómata $S(n)$ [6] es un vector que contiene los valores de estado de todas las células del conjunto $V(G)$ en el instante de tiempo n :*

$$S(n) = (s(v_1, n), s(v_2, n), \dots, s(v_{|V(G)|}, n)), \quad (3.13a)$$

$$S(n) = (s(v_i, n)_{v_i \in V(G)}). \quad (3.13b)$$

El espacio que contiene todas las posibles configuraciones globales del autómata se denota con la letra \mathcal{S} y se define como $\mathcal{S} = \mathcal{E}^{|V(G)|}$. Luego una configuración global toma uno de los valores posibles del espacio \mathcal{S} , o sea $S(n) \in \mathcal{S}$.

Definición 3.15 *Una configuración local del autómata $S(v, n)$ [6] es un vector que contiene los valores de estado de un subconjunto ordenado de células del conjunto $V(G)$ en el instante de tiempo n .*

$$S(v, n) = (s(v, n), s(w_1, n), \dots, s(w_{|\mathcal{N}(v)|}, n)), \quad (3.14)$$

En el presente trabajo el subconjunto ordenado de células está conformado por un vértice focal v y su vecindad $\mathcal{N}(v)$, es decir:

$$S(v, n) = (s(v, n), s(w_i, n)_{w_i \in \mathcal{N}(v)}). \quad (3.15)$$

Sin embargo, resulta necesario poder distinguir en una configuración local los vértices que pertenecen a la vecindad inmediata (3.6a) de los que pertenecen a la vecindad distante (3.6b), así como los vértices de cada uno de los órganos de la red. La implementación del autómata debe tener en cuenta estas consideraciones.

Definición 3.16 *La función $\mathcal{R}(S(v, n))$ [6] que recibe una configuración local $S(v, n)$ centrada en un vértice focal v en el instante de tiempo n y devuelve el estado del vértice v en el siguiente instante de tiempo $n + 1$ se denomina función de transición local.*

$$\boxed{\mathcal{R} : \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|} \rightarrow \mathcal{E}}, \quad (3.16a)$$

$$\mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} e_1 & \text{con probabilidad } \rho(S(v, n) \rightarrow e_1) \\ e_2 & \text{con probabilidad } \rho(S(v, n) \rightarrow e_2) \\ \vdots & \dots \\ e_{|\mathcal{E}|} & \text{con probabilidad } \rho(S(v, n) \rightarrow e_{|\mathcal{E}|}) \end{cases}, \quad (3.16b)$$

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

$$\rho : \mathcal{E}^{|\mathcal{N}|} \times \mathcal{E} \rightarrow [0, 1], \quad (3.17a)$$

$$\sum_{i=1}^{|\mathcal{E}|} \rho(S(v, n) \rightarrow e_i) = 1. \quad (3.17b)$$

En un autómata celular estocástico la función de transición local sigue una distribución de probabilidad que determina la probabilidad de que cambie el estado actual de una célula de acuerdo a la configuración de su vecindad. Luego el estado de una célula v en el instante de tiempo $n + 1$ se determina a partir de su estado en el instante de tiempo n , mediante la aplicación de la función de transición local correspondiente.

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)). \quad (3.18)$$

Definición 3.17 *La dinámica del sistema se define mediante una función de transición global $\mathcal{R}_g(S(n))$ [6] que recibe una configuración global del autómata $S(n)$ en el instante de tiempo n y se basa en la aplicación de la función de transición local $\mathcal{R}(S(v, n))$ a todas las células del autómata para obtener la configuración global en el siguiente instante de tiempo $n + 1$.*

$$\mathcal{R}_g : \mathcal{S} \rightarrow \mathcal{S}, \quad (3.19a)$$

$$\mathcal{R}_g(S(n)) = \mathcal{R}(S(v, n)) \quad \forall v \in V(G). \quad (3.19b)$$

Luego la evolución del autómata hacia una configuración global en el instante de tiempo $n + 1$ se determina a partir de la configuración global en el instante de tiempo n , mediante la aplicación de la función de transición global.

$$S(n + 1) = \mathcal{R}_g(S(n)). \quad (3.20)$$

3.5.1. Reglas de la conservación del estado de las células normales y tumorales

El primer conjunto de reglas está relacionado con el comportamiento de las células normales y tumorales definidas en el conjunto de estados del autómata. Como se expuso en la hipótesis V sobre la invarianza de las células normales, estas se mantienen estáticas en el transcurso del tiempo. Esto quiere decir que, salvo que exista la presencia de células cancerígenas en la vecindad de alguna célula normal, las células normales del autómata mantienen el estado inicial que se les fue asignado al preparar el modelo para su ejecución. Según la hipótesis IX sobre el proceso de crecimiento simple se establece que una posición ocupada por una célula tumoral permanece ocupada por esta los restantes instantes de tiempo. Para precisar la función de transición local de este comportamiento se debe definir una nueva función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}}^n(S(v, n))$.

Definición 3.18 La función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$, que recibe una configuración local $S(v, n)$ en el instante de tiempo n centrada en una célula v , devuelve la cantidad de células presentes en la vecindad inmediata $\mathcal{N}^n(v)$ de dicha configuración local cuyos estados estén contenidos en el subconjunto de estados $\mathcal{E}' = \{e_1, e_2, \dots, e_{|\mathcal{E}'|}\} \subseteq \mathcal{E}$.

$$\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n)) = \sum_{\substack{s(w_i, n) \in S(v, n) \\ w_i \in \mathcal{N}^n(v) \\ V_{w_i}(G) = V_v(G)}} [\delta(s(w_i, n), e_1) + \delta(s(w_i, n), e_2) + \dots + \delta(s(w_i, n), e_{|\mathcal{E}'|})], \quad (3.21)$$

donde se puede apreciar que solo se tienen en cuenta las células vecinas inmediatas que pertenecen a la misma localización que la célula v .

Definición 3.19 La función $\delta(s(w, n), e)$ devuelve el valor 1 si la célula w posee el estado e , 0 en caso contrario. Formalmente se define como:

$$\delta(s(w, n), e) = \begin{cases} 1 & \text{si } s(w, n) = e \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}. \quad (3.22)$$

En el caso que el conjunto \mathcal{E}' aparezca en el subíndice de la función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$ representado por un solo estado se asume que \mathcal{E}' contiene a ese único estado. Finalmente, la función de transición local se define a continuación:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} 0 & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0 \\ 1 & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0 \\ 2 & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0 \\ 3 & \text{si } s(v, n) = 3 \end{cases}. \quad (3.23)$$

Estas reglas expresan que si el vértice v elegido para su actualización es una célula normal en el instante de tiempo n , representado por la condición $s(v, n) = e$ en el criterio de selección de la regla, donde $e \in \{0, 1, 2\}$, y no está en presencia de alguna célula cancerígena que pueda desplazarla de su posición, representado por la condición $\mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) = 0$, esta célula mantiene su estado en el instante de tiempo $n+1$. Una célula tumoral mantiene su estado indefinidamente dado por la condición $s(v, n) = 3$. En secciones posteriores se expondrá los mecanismos que provocan la aparición de células que presentan los demás estados cancerosos.

La función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^n(S(v, n))$ (3.21) solo toma en cuenta las células vecinas inmediatas de la célula v que pertenezcan a la misma localización que v como se aprecia en la condición $V_{w_i}(G) = V_v(G)$ de la sumatoria. Esta consideración está presente en todas las reglas de transición del autómata ya que las interacciones entre células inmediatas están limitadas al interior de cada localización, mientras que la interacción entre localizaciones ocurre a través de las conexiones entre células distantes. Esto se deriva de la adopción de la hipótesis XI sobre las vías de la metástasis donde se expresa que las únicas vías consideradas son las hemáticas y linfáticas, dejando sin examinar las vías intratorácicas, es decir, que la expansión del tumor pueda penetrar de forma directa los órganos cercanos. De esta afirmación se infiere que todas las células pertenecientes a un tumor cualquiera de la simulación pertenecen a una misma localización.

3.5.2. Reglas del crecimiento tumoral

El conjunto de reglas que se define a lo largo de esta sección se relaciona con el comportamiento de las células cancerígenas que conforman una masa tumoral. Dicho comportamiento se define a partir de un grupo de suposiciones que determinan la naturaleza macroscópica del

tumor así como las interacciones entre las células cancerígenas y las células normales del tejido. Como se expuso en las hipótesis I y II sobre la progresión idealizada del desarrollo tumoral y las mutaciones de las células cancerígenas respectivamente, el desarrollo del tumor se divide en las etapas avascular y vascular, donde en cada etapa se manifiestan determinados comportamientos característicos relacionados con la expresión de las mutaciones representativas del cáncer.

En el presente modelo se reproduce el desarrollo de dos tipos de tumores: el tumor primario y los tumores secundarios o metástasis, entre los cuales existen un número de diferencias clave en cuanto a las células cancerígenas que lo conforman, a su comportamiento y a la influencia de factores del entorno. Un tumor primario está conformado por células que de forma ideal van adquiriendo las distintas mutaciones características del cáncer, según lo expresado en la hipótesis II. En cambio las células que conforman un tumor secundario son células que culminaron este proceso de acumulación de mutaciones en el tumor primario que les dió origen, y luego realizaron la metástasis y colonización de la nueva localización de forma satisfactoria. Por lo que se puede concluir que durante la etapa vascular un tumor primario y los tumores secundarios están conformados por células que presentan el mismo grado de mutaciones, causando que ambos tipos de tumores en esta etapa se comportan de igual forma. Luego se asume que no existe diferencias entre un tumor primario y uno secundario cuando están en etapa vascular, y ambos son capaces de llevar a cabo la invasión, la migración y la metástasis. Pero, según la hipótesis II, durante la etapa avascular un tumor primario cuenta solamente con las mutaciones relacionadas con el ciclo celular mientras que las micrometástasis, o tumores secundarios en etapa avascular, cuentan con todas las mutaciones características del cáncer, por lo que su comportamiento es distinto. Este comportamiento se traduce en su capacidad de invadir los tejidos sanos del órgano donde crecen y su capacidad de llevar a cabo la metástasis. A su vez, la invasión de un tejido sano se traduce en la capacidad del tumor de desplazar a los distintos tipos de células normales correspondientes con estos tejidos de su posición, mediante las fuerzas expansivas causadas por el aumento de la concentración de células cancerígenas en el interior del tumor o por su propia descendencia.

El cáncer representado en el modelo se conoce como carcinoma y tiene su origen en las células epiteliales que revisten los órganos. Un tumor primario de este tipo se expande dentro del epitelio y hacia el lumen durante la etapa avascular. Es producto de la angiogénesis que ocurre la degradación de la membrana basal y los cambios en la matriz de interacción intercelular, procesos que le permiten al tumor desplazar los tejidos de sostén o estroma. Por tanto, durante la etapa vascular, la expansión del tumor ocurre en el epitelio y el lumen, pero también gana la capacidad de invadir el estroma. En cambio, una micrometástasis comienza a inducir la angiogénesis desde el inicio, por lo que posee la capacidad de invadir los distintos tejidos sanos durante la etapa avascular. No obstante, aunque la micrometástasis posee todos los criterios característicos del cáncer, no comienza a expresar los relacionados con la migración y la metástasis hasta la etapa vascular. Se debe señalar que la invasión de los tejidos de sostén de un tumor primario en etapa avascular no tiene que ocurrir exactamente en el momento que se comienza a desarrollar la angiogénesis, pero constituye el caso promedio. En cuanto a la influencia de factores externos, una micrometástasis puede ser eliminada del autómata por dos causas fundamentales: su destrucción por parte del sistema inmunitario o su incapacidad de sobrevivir en el entorno donde crece, donde ambos factores poseen una estrecha relación con la teoría de la semilla y el sustrato expuesta en la sección 2.7. Se asume que un tumor en etapa vascular, sea primario o secundario, no puede ser eliminado por el sistema inmunitario y que se adaptó satisfactoriamente al entorno donde se desarrolla. Con el objetivo de que el autómata represente todo el ciclo vital del cáncer, un tumor primario durante la etapa avascular no puede ser eliminado por el sistema inmunitario y posee la capacidad de sobrevivir en su localización inicial. Estas caracterizaciones se recogen en

el cuadro comparativo 3.2 y el ciclo vital del cáncer representado en este modelo se muestra en la figura 3.8.

Características	Tumor primario		Tumor secundario	
	Avascular	Vascular	Avascular*	Vascular
Invasión	No	Sí	Sí	Sí
Migración	No	Sí	No	Sí
Metástasis	No	Sí	No	Sí
Supervivencia en el entorno de desarrollo	Siempre	Siempre	Existe la Probabilidad	Siempre
Destrucción por el sistema inmunitario	Nunca	Nunca	Existe la Probabilidad	Nunca

Cuadro 3.2: Comparación entre los dos tipos de tumores representados tomando en cuenta sus características durante ambas etapas de su desarrollo. *En el cuadro:* (*) Un tumor secundario en etapa avascular se corresponde con una micrometástasis.

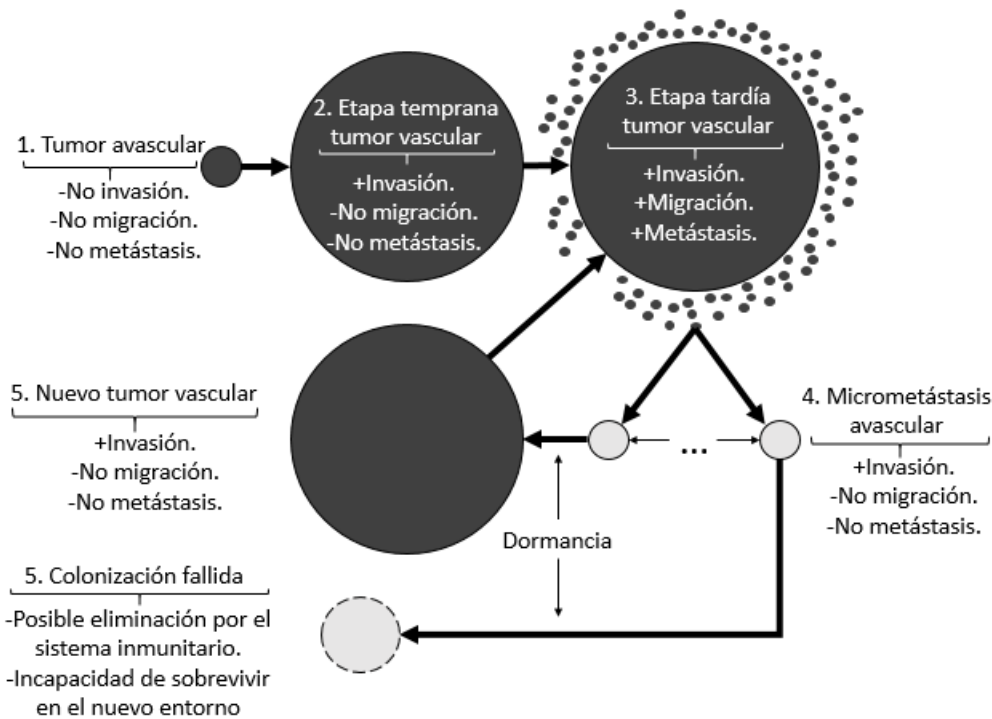


Figura 3.8: Ciclo vital del cáncer representado por el modelo. Como se puede apreciar la única diferencia existente en el modelo entre un tumor primario y uno secundario es su comportamiento durante la etapa avascular, ya que se asume que un tumor primario siempre sobrevive y se desarrolla de forma satisfactoria en su entorno, mientras que una micrometástasis puede fallar en colonizar su nuevo entorno o ser destruida por el sistema inmunitario.

En la presente sección, referente al surgimiento de células tumorales que conforman la masa neoplásica, se expone el procedimiento seguido para definir las reglas que reproducen el crecimiento de un tumor primario en ambas etapas y de los tumores secundarios durante la etapa vascular. La transición entre las etapas avascular y vascular en un tumor primario ocurre de forma natural cuando su población celular alcanza cierto punto, mientras que en una metástasi-

sis esta transición está determinada por un proceso conocido como dormancia o latencia³. El crecimiento de un tumor secundario durante la etapa avascular y el proceso de dormancia serán expuestas en las secciones 3.5.6 y 3.5.7.

Como se mostró anteriormente la vascularización de un tumor es un elemento distintivo de su desarrollo, ya que la difusión de nutrientes permite al propio tumor crecer solo hasta un límite permitido, y es el nuevo suministro de nutrientes proveniente de la neovasculatura la que permite que el tumor continúe su crecimiento más allá de dicho límite. Como se mostró en la hipótesis VIII sobre el desarrollo tumoral en función de la población, el modelo asume que la dinámica de un tumor sigue la función de crecimiento logístico de Verhulst [36], presentada a continuación:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = rP\left(1 - \frac{P}{K}\right) \\ P(t=0) = P_0 \end{cases}, \quad (3.24)$$

donde se expresa que la variación de la población respecto al tiempo depende de un ritmo de crecimiento r , la población P en ese instante de tiempo y un valor K que representa la capacidad de carga, es decir, la cantidad de individuos de la población que puede sostener el entorno. La angiogénesis se puede traducir como un aumento de la capacidad de carga K del entorno, así como un incremento en el ritmo de proliferación celular debido a que la neovasculatura constituye un método de suministro más eficiente que la difusión de nutrientes. Por tanto la dinámica global del crecimiento será descrita por dos expresiones: una correspondiente con la etapa avascular y una correspondiente con la etapa vascular, ambas con sus parámetros particulares. Como consecuencia del análisis anterior se adopta la siguiente hipótesis:

XIV. Interpretación de la neovasculatura: *Se asume que la neovasculatura que crece en el interior de un tumor producto de la angiogénesis produce un aumento en la capacidad de carga del entorno y en el ritmo de proliferación del propio tumor.*

En las reglas sobre la conservación del estado de las células normales del autómata (3.23) se especificó que dichas células no cambian de estado salvo que en se encuentren en presencia de células cancerígenas pertenecientes a algún tumor. Esto significa que la regla del crecimiento tumoral se puede definir a partir de esta condición, es decir, las células normales tienen una probabilidad de ser desplazadas de su posición si se encuentran próximas a una o varias células cancerígenas pertenecientes a uno o distintos tumores, o en términos de la función (3.21) $\mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0$. Por tanto las reglas se definen de la siguiente forma:

$$s(v, n+1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(S(v, n)) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(S(v, n)) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(S(v, n)) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.25)$$

donde $\zeta_i(S(v, n)) \in \{i, 3\}$ con $i \in \{0, 1, 2\}$ son variables aleatorias con la siguiente distribución de probabilidad:

$$P(\zeta_i(S(v, n)) = i) = 1 - \rho(S(v, n) \rightarrow 3), \quad (3.26a)$$

$$P(\zeta_i(S(v, n)) = 3) = \rho(S(v, n) \rightarrow 3). \quad (3.26b)$$

De las expresiones anteriores se infiere que la probabilidad de que una célula normal sea desplazada por una célula cancerígena tiene el valor correspondiente con la evaluación de la

³De ahora en adelante cuando se utilice la palabra tumor nos estaremos refiriendo a un tumor primario o a un tumor secundario en etapa vascular, salvo que se especifique lo contrario.

probabilidad de transición $\rho(S(v, n) \rightarrow 3)$, mientras que la probabilidad de que permanezca en el estado original es $1 - \rho(S(v, n) \rightarrow 3)$. Como un tumor siempre se expande hacia posiciones vecinas ocupadas por células normales se puede asegurar que la masa tumoral posee una forma compacta donde cada célula cancerígena posee en su vecindad a otras células cancerígenas, en correspondencia con lo expresado en la hipótesis X sobre la adhesión celular. Esta probabilidad de transición, según la concepción clásica de un autómata celular, debe definirse de forma tal que utilice solamente la información de la configuración local para estimar el valor resultante. En el contexto del presente modelo es necesario que la probabilidad incorpore la información relacionada con el modelo de crecimiento logístico.

3.5.2.1. Proceso de inferencia de la regla

La concepción clásica de un autómata celular plantea que la función de transición local solo puede recibir como argumento la configuración local de la célula v elegida para su actualización [6]. Esto representa una limitación del modelo clásico ya que no permite reproducir un número de procesos biológicos, tecnológicos y sociales en los que las posibles transiciones dependen de información adicional. Entre los posibles ejemplos se encuentra la modelación de procesos de crecimiento en los que el número total de individuos y el potencial de reproducción de la especie constituyen factores que influyen positiva o negativamente en la dinámica poblacional, y como consecuencia en su probabilidad de crecimiento. Ante esta problemática la idea de varios investigadores [13, 14, 37, 38] ha sido proponer extensiones del modelo de autómatas celulares para incluir información adicional de alguna forma en la función de transición local.

En [13] se expone una metodología para la inferencia de reglas estocásticas de un autómata celular a partir de modelos continuos. Esta metodología nos presenta nociones que pueden ser utilizadas para extender la concepción clásica. En el presente modelo se combina la probabilidad de transición con las diferentes configuraciones locales que pueden darse, es decir, el criterio de selección de la regla que se debe aplicar en cada caso depende del estado de la configuración local, mientras que la probabilidad de transición se obtiene a partir del modelo continuo. La adopción de estas ideas es especialmente favorable ya que la función de transición local y el criterio de selección de la regla a aplicar se mantienen de acuerdo a la definición clásica, y solo se modifica la probabilidad de transición. Los nuevos argumentos de la probabilidad de transición constituyen dependencias heterogéneas de la función de transición que no están concebidas en la concepción clásica de los autómatas celulares. Se comienza especificando una probabilidad de transición alternativa que reciba la información pertinente al modelo continuo [13].

Definición 3.20 *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.16 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow e_i), \quad (3.27)$$

donde $\tau(v, n, N_{tum})$ es una función que devuelve el tiempo transcurrido relativo al surgimiento del tumor que intenta expandirse hacia v en el instante de tiempo n ; e.g. si el instante de tiempo en que surgió el tumor en cuestión es n' el tiempo transcurrido relativo es $n_r = n - n'$.

El conjunto N_{tum} contiene la información correspondiente con los instantes de tiempo en que surgieron los tumores contenidos en la simulación. Con el objetivo de ilustrar de forma clara el proceso de inferencia se asume durante esta sección que solo existe un tumor expandiéndose hacia la célula v . En la sección que se muestra a continuación que trata sobre la inclusión de nuevas hipótesis al modelo se esclarece esta suposición exponiendo un método de resolución

de las distintas situaciones de competencia que pueden surgir entre varios tumores cuando se expanden hacia una misma célula. En el algoritmo 2 se muestra la implementación de la función $\tau(v, n, N_{tumor})$ a modo de definición donde se tiene en cuenta la suposición hecha anteriormente, $N^n(v)$ es la función de vecindad inmediata definida en 3.8, la función $tumor(w)$ devuelve el identificador único asociado al tumor al que pertenece w y la función $s(w, n)$ es el estado de la célula w en el instante de tiempo n definida en 3.13. Aunque funciones como $\tau(v, n, N_{tumor})$ pueden ser definidas matemáticamente, se prefiere la definición mediante un algoritmo pues brinda información adicional sobre la implementación del autómata celular.

Algoritmo 2: Definición de la función $\tau(v, n, N_{tumor})$.

Data: v, n, N_{tumor}
Result: n_r
1 for $w \in N^n(v)$ do
2 if $s(w, n) = 3$ then
3 $n_r = n - N_{tumor}[tumor(w)];$
4 return $n_r;$

Se reescribe la regla de la aparición de células tumorales (3.25) tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa propuesta en (3.20) como:

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(\tau(v, n, N_{tumor})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(\tau(v, n, N_{tumor})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(\tau(v, n, N_{tumor})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.28)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias $\zeta_i(\tau(v, n, N_{tumor})) \in \{i, 3\}$ con $i \in \{0, 1, 2\}$ quedaría como:

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tumor})) = i) = 1 - \rho(\tau(v, n, N_{tumor}) \rightarrow 3), \quad (3.29a)$$

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tumor})) = 3) = \rho(\tau(v, n, N_{tumor}) \rightarrow 3). \quad (3.29b)$$

El cálculo de la probabilidad de transición $\rho(\tau(v, n, N_{tumor}) \rightarrow 3)$ se define a partir de la ecuación de crecimiento logístico de Verhulst. Primero se debe escribir la ecuación de crecimiento de forma tal que podamos expresar la variación de la población desde un instante de tiempo n hacia el instante $n + 1$. Para valores pequeños de Δt , la derivada de la ecuación de crecimiento se puede determinar de forma aproximada como:

$$\frac{dP(t)}{dt} \approx \frac{P(t + \Delta t) - P(t)}{\Delta t}, \quad (3.30a)$$

$$P'(t) \approx \frac{P(t + \Delta t) - P(t)}{\Delta t}, \quad (3.30b)$$

$$\Delta t P'(t) \approx P(t + \Delta t) - P(t), \quad (3.30c)$$

$$P(t + \Delta t) - P(t) \approx \Delta t P'(t), \quad (3.30d)$$

luego si tomamos el tiempo t como una variable discreta, y hacemos $t = n\Delta t$, obtenemos:

$$P(n\Delta + \Delta t) - P(n\Delta t) \approx \Delta t P'(n\Delta t), \quad (3.31a)$$

$$P((n + 1)\Delta t) - P(n\Delta t) \approx \Delta t P'(n\Delta t). \quad (3.31b)$$

La expresión (3.31b) se interpreta como la variación de la población del tumor entre los instantes de tiempo n y $n+1$ como se puede apreciar en la parte izquierda $P((n+1)\Delta t) - P(n\Delta t)$. El tiempo que transcurre en el modelo continuo entre los instantes de tiempo n y $n+1$ del autómata celular es Δt . Se infiere de (3.31b) que la probabilidad de transición $\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3)$ se calcula mediante $P'(t)$. A partir de (3.24), sujeta a la condición inicial, se obtiene (ver apéndice 8.1 para el proceso de resolución):

$$P(t) = \frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}}, \quad (3.32)$$

cuya derivada $P'(t)$ finalmente tiene la forma (ver apéndice 8.2 para el proceso de derivación):

$$P'(t) = \frac{P_0 K r e^{rt} (K - P_0)}{(P_0 e^{rt} + K - P_0)^2}. \quad (3.33)$$

Se expuso anteriormente que la probabilidad de transición $\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3) \in [0, 1]$, lo cual no ocurre con la función $P'(t)$, por lo que es necesario analizar su imagen. Con este objetivo derivamos la función $P'(t)$ para buscar los puntos estacionarios (ver apéndice 8.3 para el proceso de derivación), obteniéndose:

$$P''(t) = \frac{P_0 K r^2 e^{rt} (P_0 - K) (P_0 e^{rt} + P_0 - K)}{(P_0 e^{rt} + K - P_0)^3}, \quad (3.34)$$

donde se infiere que $P'(t)$ posee un máximo cuando:

$$t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}, \quad (3.35)$$

evaluando $P'(t)$ en este valor de t obtenemos la probabilidad máxima de crecimiento:

$$P' \left(t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0} \right) = \frac{Kr}{4}. \quad (3.36)$$

Por tanto $P'(t)$ alcanza su valor máximo en el punto $(\frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}, \frac{Kr}{4})$, donde este valor depende directamente de la capacidad de carga K y del ritmo de crecimiento r , devolviendo el intervalo de probabilidad $[0, \frac{Kr}{4}]$. Supongamos que ρ_{max} es el valor máximo de la función $P'(t)$ en su dominio, de tal forma que $P'(t) \in [0, \rho_{max}]$ sujeto a la condición $\rho_{max} \leq 1$. Despejando la siguiente desigualdad:

$$\frac{Kr}{4} \leq \rho_{max}, \quad (3.37)$$

se obtiene la condición necesaria para que la función $P'(t) \in [0, \rho_{max}]$, quedando:

$$r \leq \frac{4\rho_{max}}{K}. \quad (3.38)$$

Mediante la condición (3.38) se puede asegurar que la probabilidad de crecimiento tumoral que se obtiene mediante la evaluación de $P'(t)$ pertenece al intervalo $[0, \rho_{max}]$, permitiendo un mecanismo de ajuste del modelo mediante la adecuada selección de ρ_{max} . Este mecanismo de ajuste se sustenta en el hecho de que los modelos de autómatas que se recogen en trabajos anteriores se dividen en dos clases generales: los que reproducen un modelo concebido específicamente para la reproducción del crecimiento de tumores como [14], y los que reproducen un

modelo general de crecimiento y lo adaptan al caso específico del crecimiento de tumores como [5, 20, 37], categoría a la que pertenece el presente trabajo. En el segundo tipo de trabajos es común encontrar este mecanismo en la forma de una probabilidad base como se aprecia en [5]. La condición 3.38 está expresada en base a r dado que el valor de ρ_{max} se selecciona a priori y K se determina directamente a partir de la información existente acerca del proceso de crecimiento de un tumor, mientras que el proceso de estimar r carece de una metodología por lo que es imprescindible poseer la mayor cantidad de información acerca de su valor. Las estimaciones de estos valores se llevan a cabo en la sección 4.

A partir de las hipótesis VIII y XIV sobre el desarrollo tumoral en función de la población y la interpretación de la neovasculatura respectivamente, se infiere que el crecimiento de la población tumoral se describe mediante dos expresiones correspondientes a las etapas avascular y vascular, cada una con sus valores propios del ritmo de crecimiento r y capacidad de carga K . Se puede deducir que ambas etapas poseen también valores propios de población inicial P_0 , donde la población inicial de la etapa vascular P_0^v se corresponde con la capacidad de carga del entorno durante la etapa avascular K_a , es decir, $K_a = P_0^v$. Análogamente se pueden definir a priori valores de probabilidad máximos ρ_{max} para cada una de estas etapas. Finalmente las probabilidades de transición, con $t = n\Delta t$, quedarían como:

$$\rho_a(n\Delta t) = \frac{P_0^a K_a r_a e^{r_a n\Delta t} (K_a - P_0^a)}{(P_0^a e^{r_a n\Delta t} + K_a - P_0^a)^2}, \quad (3.39a)$$

$$\rho_v(n\Delta t) = \frac{P_0^v K_v r_v e^{r_v n\Delta t} (K_v - P_0^v)}{(P_0^v e^{r_v n\Delta t} + K_v - P_0^v)^2}. \quad (3.39b)$$

Utilizando las expresiones (3.39a, 3.39b) y diferenciando las etapas del desarrollo tumoral en base a un nuevo parámetro n_a que indica el período de tiempo que dura la etapa avascular, escribimos la probabilidad de transición $\rho(\tau(v, n, N_{tumor}) \rightarrow 3)$ como:

$$\rho(\tau(v, n, N_{tumor}) \rightarrow 3) = \begin{cases} \rho_a(\tau(v, n, N_{tumor})\Delta t) & \text{si } \tau(v, n, N_{tumor}) \leq n_a \\ \rho_v((\tau(v, n, N_{tumor}) - n_a)\Delta t) & \text{si } \tau(v, n, N_{tumor}) > n_a \end{cases}. \quad (3.40)$$

Nótese en la expresión para el cálculo de ρ_v que el tiempo que se utiliza como parámetro es el relativo al inicio de la etapa vascular, es decir, $\tau(v, n, N_{tumor}) - n_a$. La expresión (3.40) se conoce como probabilidad de transición general del crecimiento tumoral y se utiliza como base para la definición de las probabilidades particulares para el desplazamiento de cada tipo de célula normal del autómat. En los segmentos siguientes se exponen las hipótesis del modelo que se relacionan con las direcciones de expansión y el crecimiento del tumor hacia distintos tipos de tejidos.

3.5.2.2. Inclusión de nuevas hipótesis

El uso de la probabilidad de transición (3.40) en esta forma tiene dos inconvenientes. El primero es que solo tiene en cuenta un tumor expandiéndose hacia la posición de la célula v como habíamos supuesto anteriormente. En varias circunstancias se pueden dar situaciones donde dos o varios tumores compiten por expandirse hacia una misma posición, es decir, que una célula normal posea en su vecindad inmediata varias células cancerígenas pertenecientes a distintos tumores cuyas descendencias intentan ocupar la posición de la célula normal. Esta competencia tiene que ser reflejada de alguna forma en la regla del crecimiento tumoral. El segundo es que la probabilidad de transición está expresada solamente en función de $\rho_a(n\Delta t)$ y $\rho_v(n\Delta t)$ y no incorpora la influencia de otros factores en el crecimiento. Un ejemplo de estos

factores es la dirección de la expansión. Se ha demostrado en varias investigaciones que un tumor tiende a crecer en dirección de donde provienen los nutrientes [20] lo que constituye un sesgo en la dirección de la expansión. Este último hecho representa, además, un factor importante en la dirección de la migración de las células cancerígenas durante la cascada metastásica [20]. Otro ejemplo es la velocidad de expansión tumoral. Dada la configuración de vecindad utilizada las células vecinas de una célula central no se encuentran a la misma distancia. Si se toma que la velocidad máxima de expansión tumoral representada en el modelo se corresponde con ocupar una celda del autómata de un instante de tiempo al otro, esta velocidad no puede ser la misma si la expansión proviene de una célula vecina a una distancia menor que si proviniese desde una célula vecina a una distancia mayor. Esta situación se representa en la figura 3.9. La regla general del crecimiento tumoral no toma en cuenta estos factores, por lo que es necesaria su inclusión. Comenzamos planteando las siguientes hipótesis del modelo:

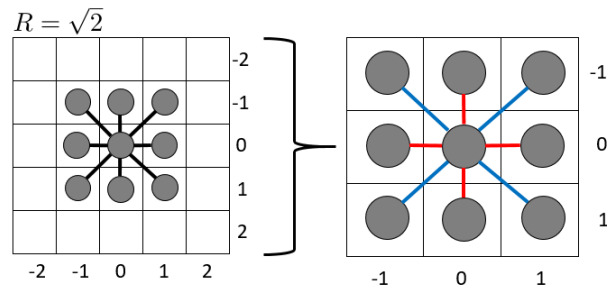


Figura 3.9: Representación de las distintas velocidades de expansión representadas en el modelo según la configuración de vecindad utilizada. Las líneas rojas en el diagrama derecho indican una mayor velocidad de expansión que las líneas azules. Esta noción de velocidad se basa en la distancia entre estas células.

- XV. **Situaciones de competencia tumorales:** *En las situaciones de competencia de varios tumores por expandirse a una misma posición se asume que el valor de la probabilidad de transición se corresponde con el tumor con mayor probabilidad de expansión en ese momento. Si el tumor finalmente se expande hacia dicha posición de forma satisfactoria, la nueva célula cancerígena pertenece a dicho tumor.*
- XVI. **Vectores de concentración de nutrientes:** *Se asume que la concentración de nutrientes aumenta a medida que nos aproximamos a los tejidos de sostén y a la vasculatura del organismo. Este hecho se representa mediante uno o varios vectores en los órganos del conjunto de células del autómata que indica las direcciones en que aumenta la concentración de los nutrientes.*
- XVII. **Sesgo direccional del crecimiento tumoral:** *Se asume que la probabilidad de que aumente la población celular de un tumor se ve afectada por la concentración de los nutrientes. Este hecho constituye un sesgo en la dirección del crecimiento del tumor, que se traduce en la tendencia a expandirse hacia la mayor concentración.*
- XVIII. **Velocidad de expansión tumoral:** *Se asume que la velocidad de expansión tumoral depende de la distancia entre las células tumorales y la célula sana que intentan desplazar, que disminuye a medida que aumenta la distancia.*

Debe aclararse que la hipótesis XV tiene su fundamento biológico en que las cercanías de una neoplasia con cierto grado de desarrollo la concentración de nutrientes es menor que en un tejido

sano pues la masa tumoral consume una parte importante de los mismos. Luego cualquier tumor con un desarrollo inferior, en especial uno que posee un bajo grado o nulo de vascularización, no tiende a expandirse hacia un tumor mayor que acapara la mayor parte de los nutrientes provenientes de la difusión. Esta suposición se refuerza con la hipótesis XVII y con la naturaleza oportunista y autorregulada del crecimiento tumoral. La hipótesis XVII permite explicar la expansión del tumor en las distintas capas de tejidos que conforman los órganos. Los tumores sólidos tienden a penetrar el estroma en busca de estos nutrientes a pesar de que presentan una mayor densidad, razón por la que apenas crecen hacia el lumen del órgano aunque presente una densidad nula. Con el objetivo de representar estas nuevas hipótesis del modelo es necesario reescribir la definición de la probabilidad de transición alternativa (3.20) como se muestra a continuación:

Definición 3.21 *La función de transición local definida en 3.20 se reescribe obteniéndose una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow e_i), \quad (3.41)$$

donde $\tau(v, n, N_{tum})$ es una función que devuelve el conjunto de todos los tiempos transcurridos relativos al surgimiento de los tumores que intentan expandirse hacia v en el instante de tiempo n ; e.g. si los instantes de tiempo en que surgieron los tumores en cuestión conforman el conjunto $\{n'_1, n'_2, \dots, n'_m\}$ con m la cantidad de tumores, el conjunto de tiempos transcurridos relativos es $n_r = \{n - n'_1, n - n'_2, \dots, n - n'_m\}$.

En el algoritmo 3 se muestra la implementación de la nueva función $\tau(v, n, N_{tum})$ a modo de definición donde se tiene en cuenta la hipótesis XV sobre las situaciones de competencia tumorales, $N^n(v)$ es la función de vecindad inmediata definida en 3.8, la función $tumor(w)$ devuelve el identificador único asociado al tumor al que pertenece w y la función $s(w, n)$ es el estado de la célula w en el instante de tiempo n definida en 3.13. Se reescribe la regla del crecimiento tumoral (3.28) tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.41) como:

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(\tau(v, n, N_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.42)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias $\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) \in \{i, 3\}$ con $i \in \{0, 1, 2\}$ quedaría como:

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) = i) = 1 - \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.43a)$$

$$P(\zeta_i(\tau(v, n, N_{tum})) = 3) = \rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3). \quad (3.43b)$$

De acuerdo a la hipótesis XV sobre situaciones de competencia tumorales, la probabilidad de transición (3.40) debe depender de las probabilidades de expansión de cada uno de los tumores cuyos tiempos transcurridos relativos se encuentran en $\tau(v, n, N_{tum})$. Como se adopta la norma general que solo se expande el tumor con mayores posibilidades esta probabilidad de transición puede ser escrita, tomando en cuenta la definición (3.21), como:

$$\rho(\tau(v, n, N_{tum}) \rightarrow 3) = \max[\rho(n_1 \rightarrow 3), \rho(n_2 \rightarrow 3), \dots, \rho(n_m \rightarrow 3)], \quad (3.44)$$

donde $n_i \in \tau(v, n, N_{tum})$ con $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ y $m = |\tau(v, n, N_{tum})|$. La función $\rho(n_i \rightarrow 3)$ es la aplicación individual de la probabilidad de transición a cada tumor contenido en el conjunto

Algoritmo 3: Definición de la función $\tau(v, n, N_{tum})$.

Data: v, n, N_{tum}

Result: n_r

```

1  $n_r = \{\}$ ;
2 for  $w \in N^n(v)$  do
3   if  $s(w, n) = 3$  then
4      $n' = n - N_{tum}[tumor(w)]$ ;
5      $n_r = n_r \cup \{n'\}$ ;
6 return  $n_r$ ;

```

devuelto por la función $\tau(v, n, N_{tum})$. Se puede apreciar que el valor de la probabilidad de transición global se corresponde con el máximo de las probabilidades de expansión de cada uno de los tumores que compiten por la posición de la célula v . La aplicación particular se escribe a partir de la probabilidad de transición general del crecimiento tumoral (3.40):

$$\rho(n_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}. \quad (3.45)$$

Continuando con el proceso de incorporación de nuevas hipótesis a la probabilidad de transición general del crecimiento tumoral, la hipótesis XVII sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral indica que la expansión de un tumor tiende a producirse hacia una mayor concentración de nutrientes. Con el objetivo de simular la variación de dicha concentración en el tejido y tomando en cuenta la hipótesis XVI sobre los vectores de concentración de nutrientes se plantean las siguientes definiciones:

Definición 3.22 Una región se define como:

$$R_i = \{v \mid v \in V(G) : (x_{min} \leq v_x < x_{max}) \wedge (y_{min} \leq v_y < y_{max})\}, \quad (3.46)$$

donde x_{min} y y_{min} son los valores extremos inferiores de la región definida, mientras que x_{max} y y_{max} son los valores extremos superiores de la región definida. Las regiones definidas constituyen una partición del conjunto de vértices del grafo $V(G)$.

Definición 3.23 Un vector de concentración expresa una dirección hacia la cual aumenta el valor de la disponibilidad de nutrientes, tomando como regla general que el aumento ocurre en dirección a los tejidos de sostén y a su vasculatura. Para simular condiciones heterogéneas en el interior de los órganos cada uno de estos vectores está asociado a una y solo una región dentro del mismo. El conjunto de vectores de concentración se denota como B , donde B_i es el conjunto de vectores asociados al órgano i y B_{ij} es el conjunto de vectores asociados al órgano i y a la región R_j que pertenece a ese órgano.

Por ejemplo en los diagramas izquierdo y centro de los cortes de tejidos mostrados en la figura 3.7 correspondientes con el aparato digestivo y las vías aéreas inferiores del sistema respiratorio la variación de la concentración de nutrientes se puede representar mediante un vector que parte desde el tejido epitelial y apunta perpendicularmente hacia el estroma. En el caso del diagrama derecho de la figura 3.7 correspondiente con el hígado no hay necesidad de representar ningún vector ya que la vasculatura está presente de manera uniforme en el órgano haciendo de la concentración de nutrientes una magnitud homogénea.

Generalmente se utiliza la similitud coseno para determinar el grado de similitud existente entre dos vectores mediante el valor del coseno del menor ángulo comprendido entre ellos. En el presente trabajo se evalúan las similitudes coseno entre todos los vectores del conjunto B que pertenecen a la región donde se localiza el tumor y el vector formado entre el centroide del tumor y la célula v hacia el que se está expandiendo, tomando la mayor similitud como medida. Se interpreta esta medida como un coeficiente de las probabilidades de transición de cada etapa del tumor $\rho_a(n\Delta t)$ y $\rho_v(n\Delta t)$, de manera el crecimiento se ve sesgado hacia la mayor concentración de nutrientes. A partir de lo expuesto anteriormente se plantean las siguientes definiciones:

Definición 3.24 Sean dos células v y w del conjunto $V(G)$. Un vector $\vec{\nu}_{vw}$ entre las células v y w se define como:

$$\vec{\nu}_{vw} = (v_x - w_x, v_y - w_y). \quad (3.47)$$

Definición 3.25 Sean dos vectores $\vec{\nu}_1$ y $\vec{\nu}_2$, se define la similitud coseno $\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2)$ como el coseno del menor ángulo, denotado como α , comprendido entre ellos y se determina como:

$$\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) = \cos \alpha = \frac{\vec{\nu}_1 \cdot \vec{\nu}_2}{|\vec{\nu}_1| \times |\vec{\nu}_2|}. \quad (3.48)$$

Como siempre toma el menor ángulo comprendido entre los vectores, el mayor ángulo comprendido posible es π donde la similitud toma valor -1 , que es el caso donde ambos vectores tienen direcciones opuestas. El menor ángulo comprendido es 0 donde la similitud toma valor 1 , correspondiente con el caso donde ambos vectores apuntan hacia la misma dirección. La similitud toma valor 0 cuando el ángulo es $\pi/2$. Luego los valores posibles de la similitud coseno son:

$$\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) = \cos \alpha \in \begin{cases} [0, 1] & \text{si } \alpha \in [0, \frac{\pi}{2}) \\ [-1, 0] & \text{si } \alpha \in [\frac{\pi}{2}, \pi] \end{cases}. \quad (3.49)$$

Como podemos apreciar, el valor de la similitud oscila entre -1 y 1 . La interpretación de los valores negativos puede ser inadecuada al ser utilizados como un coeficiente de probabilidad. Con el objetivo de penalizar el crecimiento tumoral contrario a los vectores de concentración de nutrientes y favorecerlo cuando dicho crecimiento ocurre en la misma dirección se opta por utilizar una aplicación lineal que transforme el intervalo $[-1, 1]$ de los valores de la similitud en el intervalo $[0.5, 1.5]$. De esta forma se penaliza la probabilidad de expansión al multiplicarse por 0.5 si este crecimiento es contrario a la dirección indicada por los vectores de concentración, o se favorece al multiplicarse por 1.5 si ocurre en la misma dirección que la indicada por los vectores de concentración. De esta forma se mantiene el balance del crecimiento tumoral. En caso de que una probabilidad tome un valor mayor que 1 al ser multiplicado por algún coeficiente definido en el presente modelo su valor se hace igual a 1 . Se debe aclarar que si se toma el valor 0 como penalización del crecimiento tumoral negaría la posibilidad de expansión contraria a la dirección indicada por los vectores de concentración de nutrientes. Esta nueva similitud alternativa se define a continuación:

Definición 3.26 Sean dos vectores $\vec{\nu}_1$ y $\vec{\nu}_2$, se define la similitud coseno alternativa $\beta_{alt}(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2)$ como:

$$\beta_{alt}(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) = \frac{1}{2}\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) + 1. \quad (3.50)$$

La similitud coseno alternativa $\beta_{alt}(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) \in [0.5, 1.5]$ cuando $\beta(\vec{\nu}_1, \vec{\nu}_2) \in [-1, 1]$.

A partir de la expresión 3.50 se declara el coeficiente de la probabilidad de transición $\beta_{tum}(v, l)$ como se muestra a continuación:

Definición 3.27 La función $\beta_{tum}(v, l)$, que recibe una célula v y un tumor l , devuelve la máxima similitud coseno alternativa entre el vector \vec{v}_{vl} y cada uno de los vectores de concentración del conjunto B que pertenecen al mismo órgano que el tumor l , es decir:

$$\beta_{tum}(v, l) = \max \left[\beta_{alt}(\vec{b}_{ij1}, \vec{v}_{vl}), \beta_{alt}(\vec{b}_{ij2}, \vec{v}_{vl}), \dots, \beta_{alt}(\vec{b}_{ijm}, \vec{v}_{vl}) \right], \quad (3.51)$$

donde $\vec{b}_{ijk} \in B_{ij}$ con $k \in \{1, 2, \dots, m\}$ y $m = |B_{ij}|$ son los vectores de concentración asociados a la región R_j del órgano i a la que pertenece la célula v , o sea, $v \in R_j$, y \vec{v}_{vl} es el vector formado por el célula v y el centroide del tumor l , donde el centroide constituye el punto de aplicación y v el extremo del vector.

Las definiciones de un vector de expansión y del centroide del tumor se presentan a continuación:

Definición 3.28 Sea $l = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ con $m = |l|$ un conjunto que contiene las células pertenecientes a un tumor cualquiera representado en el autómata. El centroide de dicho tumor se denota como c_l y se define como el promedio de las componentes de las células del conjunto, es decir:

$$c_l = \left(\frac{w_{1x} + w_{2x} + \dots + w_{mx}}{m}, \frac{w_{1y} + w_{2y} + \dots + w_{my}}{m} \right). \quad (3.52)$$

Definición 3.29 Sea el centroide c_l de un tumor cualquiera l y una célula v hacia el que se está expandiendo dicho tumor. A partir de la expresión (3.47) se define el vector de expansión \vec{v}_{vl} entre el centroide del tumor c_l y la célula v como:

$$\vec{v}_{vl} = (v_x - c_{lx}, v_y - c_{ly}). \quad (3.53)$$

Según la hipótesis XVIII la velocidad de expansión tumoral depende de la distancia a la que se encuentran las células tumorales de las células normales que intentan desplazar. La noción consiste en tomar la mayor velocidad de entre todas las células tumorales pertenecientes a un mismo tumor presentes en la vecindad de la célula normal. Para este fin se definen las siguientes funciones:

Definición 3.30 La función $N(v, l)$, que recibe una célula normal v y un tumor l , devuelve el conjunto de células vecinas inmediatas de v tales que pertenecen al tumor l y que pertenezcan al mismo órgano, es decir:

$$N(v, l) = \{w \mid w \in \mathcal{N}^n(v) \wedge w \in l \wedge V_v(G) = V_w(G)\}. \quad (3.54)$$

Definición 3.31 La función $\gamma(v, w)$, que recibe una célula normal v y una tumoral w , devuelve la velocidad de expansión tumoral en dependencia de la distancia euclidiana (Def. 3.11) existente entre ellas, es decir:

$$\gamma(v, w) = \begin{cases} 0.5 & \text{si } d_E(v, w) > 1 \\ 1.5 & \text{si } d_E(v, w) = 1 \end{cases}. \quad (3.55)$$

A partir de la expresión 3.55 se declara el coeficiente de la velocidad de expansión tumoral $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$ como se muestra a continuación:

Definición 3.32 La función $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$, que recibe una célula normal v y las células vecinas a esta $N(v, l)$ que pertenecen al tumor l , devuelve el máximo valor de velocidad entre la célula normal v y cada una de las células tumorales vecinas que pertenecen al conjunto $N(v, l)$, es decir:

$$\gamma_{tum}(v, N(v, l)) = \max [\gamma(v, w_1), \gamma(v, w_2), \dots, \gamma(v, w_m)], \quad (3.56)$$

donde $w_i \in N(v, l)$ con $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ y $m = |N(v, l)|$.

Hasta el momento se han definido dos nuevos coeficientes de sesgo direccional del crecimiento tumoral $\beta_{tum}(v, l)$ y $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$ que se desean incluir a la aplicación particular de la probabilidad de transición general de la división celular expuesta en (3.45). Con el objetivo de representar estas nuevas hipótesis del modelo es necesario reescribir la definición de la probabilidad de transición (3.21) como se muestra a continuación:

Definición 3.33 La función de transición local definida en 3.21 se reescribe obteniéndose una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow e_i), \quad (3.57)$$

donde $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ es una función que devuelve un conjunto compuesto por tuplas correspondientes con cada tumor que intenta expandirse hacia v en el instante de tiempo n que contienen el tiempo transcurrido relativo al surgimiento de dicho tumor y el conjunto de células que lo conforman. El conjunto L_{tum} contiene la información correspondiente con los conjuntos de células que conforman los tumores contenidos en la simulación.

En el algoritmo 4 se muestra la implementación de la función $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ a modo de definición donde $N^n(v)$ es la función de vecindad inmediata definida en 3.8, la función $tumor(w)$ devuelve el identificador único asociado al tumor al que pertenece w y la función $s(w, n)$ es el estado de la célula w en el instante de tiempo n definida en 3.13.

Algoritmo 4: Definición de la función $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$.

Data: v, n, N_{tum}, L_{tum}

Result: L

```

1  $L = \{\}$ ;
2 for  $w \in N^n(v)$  do
3   if  $s(w, n) = 3$  then
4      $l = L_{tum}[tumor(w)]$ ;
5      $n_r = n - N_{tum}[tumor(w)]$ ;
6      $L = L \cup \{\langle n_r, l \rangle\}$ ;
7 return  $L$ ;

```

Se reescribe la regla del crecimiento tumoral (3.42) tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.57) como:

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \\ \zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.58)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias $\zeta_i(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) \in \{i, 3\}$ con $i \in \{0, 1, 2\}$ quedaría como:

$$P(\zeta_i(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = i) = 1 - \rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.59a)$$

$$P(\zeta_i(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3). \quad (3.59b)$$

La probabilidad de transición $\rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ se escribe de forma análoga a la expresión (3.44) de acuerdo a la hipótesis XV sobre situaciones de competencia tumorales y tomando en cuenta la definición (3.33), como:

$$\rho(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.60)$$

donde n_i y l_i son los valores de la tupla $\langle n_i, l_i \rangle \in \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ con $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ y $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$ correspondiente con el i -ésimo tumor que se intenta expandir hacia v . La función $\rho(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ es la aplicación individual de la probabilidad de transición a cada tumor contenido en el conjunto devuelto por la función $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$. A partir de las expresiones (3.60, 3.51, 3.56) se reescribe la aplicación particular de la probabilidad de transición general de la división celular como:

$$\rho(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}. \quad (3.61)$$

Finalmente, la probabilidad de transición general del crecimiento tumoral representa los desplazamientos de las células normales de su posición por las células cancerígenas pertenecientes a la masa tumoral, reproduciendo las distintas situaciones de competencia entre tumores, los sesgos direccionales basados en la concentración de nutrientes y las velocidades de expansión tumoral. No obstante, en esta forma general no describe todavía las mecánicas específicas de expansión tumoral hacia los distintos tipos de tejidos. Es necesario especificar el cálculo de dicha probabilidad según el tipo de célula normal desplazada.

3.5.2.3. Probabilidades de transición particulares

Hasta el momento se ha definido una probabilidad de transición del crecimiento tumoral de forma general, pero es bien conocido que la invasión de distintos tipos de tejidos normales ocurre bajo condiciones específicas. Dados los distintos tipos de células normales representadas en el autómata se deben describir cuales son las condiciones que provocan la penetración de los tejidos conformados por dichas células. Como se expuso al comienzo de la presente sección un tumor primario durante la etapa avascular es incapaz de invadir los tejidos de sostén pero su expansión puede ocurrir dentro del epitelio donde se originó y hacia el lumen, donde ambos procesos están bajo la influencia del sesgo direccional basados en los vectores de concentración de nutrientes. Es durante la etapa vascular que gana la posibilidad de invadir el estroma producto de la angiogénesis. Un tumor secundario durante la etapa vascular tiene la capacidad de invadir el lumen, el epitelio y los tejidos de sostén del órgano, ya que constituyen la evolución de una micrometástasis que poseía de antemano dichas capacidades. Las distribuciones de probabilidad de las variables aleatorias $\zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$, $\zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$ y $\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$ están planteadas en función de la probabilidad de transición general definida en (3.61), pero según las descripciones anteriores es necesario escribir de forma particular cada probabilidad de transición según el tipo de célula desplazada. Luego la distribución

de probabilidad de estas variables aleatorias quedaría como:

$$P(\zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 0) = 1 - \rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62a)$$

$$P(\zeta_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62b)$$

$$P(\zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 1) = 1 - \rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62c)$$

$$P(\zeta_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62d)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 2) = 1 - \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62e)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.62f)$$

donde se expone que la probabilidad de que una célula normal sea desplazada de su posición y cambie al estado 3 depende de una probabilidad de transición que constituye una particularización de la probabilidad de transición general (3.61). Se destaca que la probabilidad de transición $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ es la encargada de describir la invasión tumoral, y las probabilidades de transición referentes al desplazamiento de las células epiteliales y el lumen poseen la misma expresión para su cálculo. Luego las probabilidades de transición particulares $\rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ y $\rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ se reescriben como se muestra a continuación:

$$\rho_0(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho_0(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho_0(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho_0(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.63a)$$

$$\rho_1(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho_1(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho_1(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho_1(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.63b)$$

$$\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.63c)$$

$$\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.63d)$$

donde $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$. De las expresiones para el cálculo de $\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ y $\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ se infiere que la expansión de un tumor ocurre hacia estos dos tejidos durante las etapas avascular y vascular. La probabilidad de transición particular $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ se reescribe como se muestra a continuación:

$$\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) = \max [\rho_2(v, n_1, l_1 \rightarrow 3), \rho_2(v, n_2, l_2 \rightarrow 3), \dots, \rho_2(v, n_m, l_m \rightarrow 3)], \quad (3.64a)$$

$$\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \begin{cases} 0 & \text{si } n_i \leq n_a \\ \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_v((n_i - n_a) \Delta t) & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.64b)$$

donde $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$. Se infiere de la expresión para el cálculo de $\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ que la expansión de un tumor durante la etapa avascular no penetra el tejido de sostén, por tanto la probabilidad correspondiente se anula. Las expresiones anteriores pueden ser escritas de forma más simple si utilizamos una función tipo Heaviside que devuelva el valor 1 si el tumor l está en etapa avascular, o 0 si está en etapa vascular. Esta función se define como:

Definición 3.34 La función $H(n)$, que recibe un instante de tiempo n , devuelve el valor 1 si n es menor o igual que n_a , o 0 si es mayor estricto que n_a , es decir:

$$H(n) = \begin{cases} 1 & \text{si } n \leq n_a \\ 0 & \text{si } n > n_a \end{cases}. \quad (3.65)$$

Finalmente las probabilidades de transición $\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$, $\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ y $\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3)$ utilizando la expresión 3.65 quedan planteadas como se muestra a continuación:

$$\rho_0(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \gamma_{tum}(v, N(v, l_i))\beta_{tum}(v, l_i) [H(n_i)\rho_a(n_i\Delta t) + (1 - H(n_i))\rho_v((n_i - n_a)\Delta t)], \quad (3.66a)$$

$$\rho_1(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = \gamma_{tum}(v, N(v, l_i))\beta_{tum}(v, l_i) [H(n_i)\rho_a(n_i\Delta t) + (1 - H(n_i))\rho_v((n_i - n_a)\Delta t)], \quad (3.66b)$$

$$\rho_2(v, n_i, l_i \rightarrow 3) = (1 - H(n_i))\gamma_{tum}(v, N(v, l_i))\beta_{tum}(v, l_i)\rho_v((n_i - n_a)\Delta t). \quad (3.66c)$$

3.5.3. Regla del surgimiento de células migratorias

El conjunto de reglas que se presentan a partir de esta sección comprenden el comportamiento de las células cancerígenas migratorias, desde las condiciones de su surgimiento hasta su desplazamiento a través de la ECM del tejido de sostén. En la sección 2.7 se expusieron los cambios que debe sufrir una célula cancerígena tumoral para que se transforme en una célula migratoria y consisten en la pérdida de la capacidad de adhesión celular y alteraciones en la matriz de interacción intercelular. El movimiento es posible gracias a los cambios de 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 la migración y metástasis.

La metástasis es la última de las características distintivas del cáncer en adquirirse, como se plantea en la hipótesis II sobre las mutaciones de las células cancerígenas, y solo ocurre cuando el tumor ya llevó a cabo la angiogénesis y su desarrollo presenta un estado avanzado. 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 donde surgen existen dos rutas fundamentales que pueden tomar para dar continuidad de forma satisfactoria a la cascada metastásica. La primera situación se produce cuando esta progenie surge en la frontera del tumor, en cuyo caso la disminuida capacidad de adhesión celular provoca su desprendimiento de la masa neoplásica y procede a su avance a través de la ECM con el objetivo de encontrar un posible punto de penetración del sistema circulatorio. La segunda situación comprende el surgimiento de dicha célula migratoria en el interior del tumor próxima a un capilar sanguíneo perteneciente a la vasculatura inducida producto de la angiogénesis, representada en el modelo como una conexión distante. En este caso, dicha célula penetra directamente el sistema circulatorio sin necesidad de efectuar la migración. Como la segunda situación parte directamente de la intravasación es conveniente concebirla en la sección relacionada con la metástasis, una vez que se exponga la representación del transporte de estas células a través del sistema circulatorio.

Para definir la regla que reproduce el surgimiento de células migratorias en la frontera del tumor procedemos de acuerdo a las ideas adoptadas en la concepción de las reglas anteriores: definir el criterio de selección en base al estado de la configuración local y la probabilidad de transición en base a la información del modelo continuo. Según la primera situación, la descendencia de una célula cancerígena tiene la probabilidad de expresar un comportamiento migratorio si pertenece a la frontera de un tumor en un estado avanzado de su desarrollo. Pero como se expuso en la sección 3.4, la migración ocurre exclusivamente en los tejidos representados como estroma, luego esta célula descendiente mutada solo desplaza a las células si su vecindad inmediata posee células normales correspondientes con el estroma. Por tanto, se sigue la idea planteada en la sección 3.5.2 para definir el conjunto de reglas que describen el surgimiento de

células tumorales: definir las reglas que describen el surgimiento de las células migratorias a partir de la existencia de células tumorales en la vecindad de la ECM.

La variable aleatoria $\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$ presente en la regla del crecimiento tumoral expuesta en (3.58) que describe la aparición de células tumorales en el estroma puede tomar los valores $\{2, 3\}$. Esta variable aleatoria se modifica para que pueda tomar uno de los valores siguientes $\{2, 3, 4\}$ de acuerdo a lo expresado anteriormente, lo que significa que una célula perteneciente al estroma que esté en presencia de una célula tumoral tiene la posibilidad de ser desplazada de su posición por la descendencia de dicha célula tumoral, y esta descendencia puede ser del tipo tumoral que permanece unida a la masa neoplásica o del tipo migratorio que posee las mutaciones necesarias para avanzar a través de la ECM. Luego la distribución de probabilidad de la variable aleatoria $\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}))$ quedaría como:

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 2) = 1 - [\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) + \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)], \quad (3.67a)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 3) = \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3), \quad (3.67b)$$

$$P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 4) = \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4). \quad (3.67c)$$

De las expresiones anteriores se infiere que una célula perteneciente al estroma conserva su estado si no surge la descendencia cancerígena, ya sea tumoral o migratoria, y la probabilidad de surgimiento de dicha descendencia se determina mediante el cálculo de las funciones $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$ y $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)$ respectivamente, donde la primera fue definida en la sección 3.5.2 mientras que la segunda será concebida a continuación. Con el objetivo de mantener la simplicidad y no tener que llevar a cabo algún proceso de normalización, nos aseguraremos que $[\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3) + \rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)] \in [0, 1]$ para que la probabilidad $P(\zeta_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})) = 2) \in [0, 1]$. Se sigue la misma noción planteada en la hipótesis XV sobre las situaciones de competencia tumorales, si una célula perteneciente al estroma se encuentra en presencia de varios tumores la probabilidad de que surja una célula migratoria se corresponde con el tumor que mayor probabilidad posee de producir esta descendencia, lo que provoca que la expresión para el cálculo de $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4)$ sea similar a la de $\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 3)$, escrita como el máximo de todas las probabilidades de expansión correspondientes con los tumores en conflicto, es decir:

$$\rho_2(v, \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum}) \rightarrow 4) = \max[\rho_2(n_1 \rightarrow 4), \rho_2(n_2 \rightarrow 4), \dots, \rho_2(n_m \rightarrow 4)], \quad (3.68)$$

donde n_i es el valor del tiempo transcurrido relativo de la tupla $\langle n_i, l_i \rangle \in \tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$ con $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ y $m = |\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})|$. La función $\rho_2(n_i \rightarrow 4)$ es la aplicación individual de la probabilidad de transición a cada tumor del conjunto que devuelve la función $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$. La concepción de las expresiones para el cálculo de las probabilidades individuales del surgimiento de células migratorias de cada tumor se realiza de una forma más empírica y es un procedimiento que se repetirá en la concepción de reglas futuras, pues aunque el objetivo del presente trabajo es reproducir todo el proceso de invasión, migración y metástasis del cáncer de la forma más realista y precisa posible haciendo uso de la información proporcionada por el modelo de crecimiento logístico, estas expresiones constituyen un primer acercamiento a la representación matemático-computacional de la cascada metastásica, fenómeno que a nuestro conocimiento no ha sido descrito de forma acertada por ningún trabajo previo.

La idea principal es hacer depender las probabilidades individuales del surgimiento de células migratorias de la población del tumor en cuestión según la ecuación de crecimiento logístico, de forma que a medida que aumente la población la probabilidad sea mayor. Se puede expresar como

el cociente entre la población tumoral y la capacidad de carga del entorno según la etapa del desarrollo en que se encuentra el tumor. Dado que durante la etapa avascular esta probabilidad de transición se anula se obtiene partir de la expresión (3.32) haciendo $t = n\Delta t$ la siguiente función para el cálculo de la población tumoral estimada durante la etapa vascular:

$$P_v(n\Delta t) = \frac{P_0^v K_v}{P_0^v + (K_v - P_0^v)e^{-r_v n\Delta t}}, \quad (3.69)$$

Tomando en cuenta la hipótesis I sobre la progresión idealizada del desarrollo tumoral del modelo que plantea la división del desarrollo tumoral en dos etapas y la expresión (3.69) la función para el cálculo de la probabilidad de aparición de células migratorias queda como:

$$\rho_2(n_i \rightarrow 4) = \begin{cases} 0 & \text{si } n_i \leq n_a \\ \left(\frac{P_v((n_i - n_a)\Delta t)}{K_v + K_{mig}} \right)^{1/\eta_{mig}} & \text{si } n_i > n_a \end{cases}, \quad (3.70)$$

donde $\eta_{mig} \in (0, 1]$ y $K_{mig} \in \mathbb{N}$ son parámetros que nos permiten ajustar el comportamiento de la regla. Mediante la variación de η_{mig} se puede variar el instante de tiempo en el que comienza el surgimiento de células migratorias y la variación de K_{mig} permite establecer un límite para la probabilidad de surgimiento de dichas células migratorias. El aspecto clave reside en elegir valores para η_{mig} y K_{mig} que reproduzcan de forma realista el surgimiento de estas células. En términos de la función tipo Heaviside definida en 3.34 la probabilidad de transición quedaría como:

$$\rho_2(n_i \rightarrow 4) = (1 - H(n_i)) \left(\frac{P_v((n_i - n_a)\Delta t)}{K_v + K_{mig}} \right)^{1/\eta_{mig}}. \quad (3.71)$$

Se debe aclarar que la implementación de esta regla puede traer situaciones de competencia con la regla del crecimiento tumoral. Por esta razón en su implementación se da prioridad al crecimiento tumoral, es decir, si la regla del crecimiento tumoral no provoca la aparición de una de célula cancerígena de este tipo entonces se evalúa la posible aparición de una célula migratoria.

3.5.4. Reglas de la migración

Una célula cancerígena migratoria habiendo ingresado en el estroma procede a desplazarse a través del tejido mediante la degradación progresiva de la ECM hasta penetrar el sistema circulatorio en un posible punto de inserción. La representación de la migración de células cancerígenas presenta un nuevo desafío a nivel técnico que se describe a continuación. Como se expuso en la sección 3.5 la función de transición global (3.19b) no establece un orden de selección de las células del autómata para su actualización. En el sentido clásico los autómatas celulares se actualizan de forma sincronizada, es decir, la aplicación de la función de transición local es simultánea para todas las células. No obstante, en muchas extensiones del modelo clásico se recogen definiciones que permiten la implementación de la actualización secuencial [6], ya que permite la resolución de conflictos que aparecen frecuentemente en modelos sincronizados que representan el movimiento de algún tipo de partícula [6]. Entiéndase por partícula: molécula, célula o unidad biológica individual claramente identificable. Por ejemplo: en un modelo sincronizado de movimiento, si dos partículas se actualizan simultáneamente y eligen como destino una misma posición, aparece una situación de competencia que no es posible resolver sin la aplicación de instrucciones especiales. Sin embargo, en un modelo secuencial una de las partículas se elige primero para su actualización, efectúa el movimiento y se modifican inmediatamente los estados.

Por este motivo la posición destino de la primera partícula aparece ocupada cuando la segunda partícula es elegida para ser actualizada, evitándose el conflicto. La actualización secuencial puede traer consecuencias indeseadas si se utiliza un orden fijo como criterio de elección, ya que provoca la existencia de partículas privilegiadas que siempre son seleccionadas con prioridad para su actualización, lo que constituye una ventaja que les permite ocupar una posición o obtener un recurso antes que otras partículas de su mismo tipo. Por este motivo generalmente se define un orden aleatorio como criterio de elección en modelos secuenciales. En el presente modelo se adopta un enfoque híbrido que utiliza las siguientes definiciones:

Definición 3.35 *Un conjunto de actualización está constituido por células del autómata que poseen el mismo método de actualización. Existen dos conjuntos modales: el conjunto de actualización sincronizado $C^S(G)$ y el conjunto de actualización secuencial $C^A(G)$. En el presente modelo se actualizan las células de los conjuntos secuenciales y luego las células de los conjuntos sincronizados.*

Definición 3.36 *Un conjunto sincronizado $C^S(G)$ está compuesto de células del autómata que se actualizan mediante la aplicación simultánea de la función de transición local y los nuevos estados están disponibles para las células vecinas en el siguiente instante de tiempo. Dada la naturaleza simultánea de la aplicación de la función de transición local no se requiere la definición de un orden de actualización para las células de este conjunto.*

Definición 3.37 *Un conjunto secuencial $C^A(G)$ está compuesto de células del autómata que al ser actualizadas los nuevos estados están disponibles de manera inmediata, modificando las configuraciones locales de las células vecinas en el mismo instante de tiempo. El orden de actualización de las células pertenecientes este conjunto se determina de manera aleatoria para evitar la existencia de células privilegiadas.*

Las definiciones anteriores juegan un papel fundamental en la implementación del autómata ya que determinan el modo de actualización de las células. Una implementación básica del procedimiento de actualización híbrido del presente modelo de autómatas celulares se muestra en el algoritmo 5. Los conjuntos de actualización se declaran en el momento que se define la configuración global inicial del conjunto de células del autómata y se van actualizando conforme avanza la ejecución. Las células migratorias definen un conjunto de actualización secuencial denotado como $C_{mig}^A(G)$, mientras que para las células normales y tumorales del autómata no es necesario definir un conjunto de actualización específico, simplemente son contenidas en el conjunto sincronizado modal $C^S(G)$ ⁴.

En el marco de nuestro modelo es de importancia reproducir la migración de células cancerígenas con cierto grado de flexibilidad y con rangos de movimientos variables. En este sentido la idea de algunos investigadores [18, 20] ha sido definir vecindades de interacción con un mayor radio de acción o parámetros del modelo que indiquen la capacidad de movilidad de las células. Con este objetivo se concibe un parámetro para el procedimiento de actualización $\mu_{mig} \in \mathbb{N}$ que se corresponde con el rango máximo del movimiento. Una célula migratoria puede ser seleccionada para su actualización un número de veces potencialmente igual al valor de μ_{mig} . La incorporación de este parámetro y del conjunto de actualización $C_{mig}^A(G)$ al algoritmo mostrado en 5 posibilita la reproducción de forma más realista del movimiento de las células cancerígenas. Los movimientos variables son posibles gracias a la configuración de vecindad utilizada mediante la posibilidad de que una célula migratoria avance a una celda del autómata más distante.

⁴En las siguientes secciones a medida que se definan las reglas restantes de la función de transición se especificará a cuál conjunto de actualización pertenece cada tipo de célula.

Algoritmo 5: Implementación básica del procedimiento de actualización del autómata celular.

Data: $G, C^A(G), C^S(G), S(n)$

- 1 $updated = \{\}$;
- 2 **while** $|C^A(G)| \neq |updated|$ **do**
- 3 **repeat**
- 4 $v = Select-Random-Vertex(C^A(G))$;
- 5 **until** $v \notin updated$;
- 6 $Apply-Local-Transition-Function(v, S(n), G)$;
- 7 $updated = updated \cup v$;
- 8 **for** $v \in C^S(G)$ **do**
- 9 $Apply-Local-Transition-Function(v, S(n), G)$;

La implementación del procedimiento de actualización, incorporando el parámetro definido y el conjunto de actualización secuencial $C_{mig}^A(G)$, se muestra en los algoritmos 6, 7 y 8 que constituyen las implementaciones del procedimiento de actualización del autómata celular y de los métodos encargados de actualizar los conjuntos que contienen a las células migratorias y a las células normales y tumorales respectivamente⁵.

Algoritmo 6: Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando el parámetro μ_{mig} y el conjunto de actualización secuencial para las células migratorias $C_{mig}^A(G)$.

Data: $G, C_{mig}^A(G), C^S(G), S(n), \mu_{mig}$

- 1 $Update-Migratory-Cells(G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig})$;
- 2 $Update-Synchronous-Cells(G, C^S(G), S(n))$;

La célula cancerígena se vale de tres elementos distintivos para llevar a cabo su desplazamiento a través de la ECM hasta penetrar el sistema circulatorio. Estos elementos son esenciales ya que todos cumplen una función específica en la migración. El primero de estos elementos es que una célula migratoria avanza a través de la ECM gracias a un proceso de degradación que consiste en la disminución de la densidad o rigidez de este medio posibilitando su ocupación posterior. Este proceso ha sido estudiado por varios autores con anterioridad [20, 39, 40] y se verificó que constituye el mecanismo que posibilita el movimiento de las células migratorias. Pero la dirección del movimiento se determina mediante la variación de concentración de los nutrientes del entorno. Las células cancerígenas tienden a desplazarse aumentando la distancia a la masa tumoral de la que se desprendieron porque esta toma la mayoría de los nutrientes del entorno circundante y lo hacen avanzando hacia la dirección de donde provienen los nutrientes de la difusión [20, 41]. Finalmente, la capacidad de la célula cancerígena de sortear los distintos obstáculos que se presentan a lo largo del trayecto está dada por los distintos modos de migración que presentan. Su estrategia consiste en poder alternar entre estos modos de forma tal que cada uno sirve para enfrentarse a una situación concreta. Para adaptarse al medio pueden cambiar la estructura de la célula para atravesar espacios estrechos o expresar enlaces intercelulares en su superficie que se conectan a otras células cancerígenas posibilitando la migración grupal. Con el

⁵En las siguientes secciones a medida que se presenten nuevas modificaciones al procedimiento de actualización del autómata celular solo se expondrán los algoritmos y métodos a los que corresponden dichas modificaciones.

Algoritmo 7: Implementación del método *Update-Migratory-Cells*($G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que se encarga de la actualización del conjunto secuencial que contiene a las células migratorias.

Data: $G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$

```

1   $updated = \{\}$ ;
2   $i = 0$ ;
3  while  $i < \mu_{mig}$  do
4  |   while  $|C_{mig}^A(G)| \neq |updated|$  do
5  | |   repeat
6  | | |    $v = Select-Random-Vertex(C_{mig}^A(G))$ ;
7  | | |   until  $v \notin updated$ ;
8  | | |   Apply-Local-Transition-Function( $v, S(n), G$ );
9  | | |    $updated = updated \cup v$ ;
10 |    $updated = \{\}$ ;
11 |    $i++$ ;

```

Algoritmo 8: Implementación del método *Update-Synchronous-Cells*($G, C^S(G), S(n)$) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que se encarga de la actualización del conjunto sincronizado que contiene a las células normales y tumorales.

Data: $G, C^S(G), S(n)$

```

1  for  $v \in C^S(G)$  do
2  |   Apply-Local-Transition-Function( $v, S(n), G$ );

```

objetivo de especificar claramente la representación de estos elementos en el presente modelo se plantea un nuevo conjunto de hipótesis:

- XIX. **Migración del cáncer:** *En el presente modelo solo se representa la migración de células individuales y no se hace distinción entre sus distintos modos. En adición se considera que durante su desplazamiento estas células no se dividen.*
- XX. **Sesgo direccional de la migración:** *El desplazamiento de las células migratorias a través de la ECM del estroma está condicionado por los vectores de concentración de nutrientes, que son determinantes en la selección de la dirección de su movimiento. El proceso de degradación de la ECM no se representa en este modelo.*

El presente conjunto de reglas hace uso de una implementación conocida en la literatura [6] como intercambio de estados. En un modelo de actualización secuencial que representa el movimiento de partículas es común que al efectuarse un desplazamiento los estados de la célula origen y destino se intercambien mediante una actualización simultánea de las dos células involucradas. De esta forma la posición origen quedaría ocupada por la célula destino del movimiento y la posición destino quedaría ocupada por la célula que se desplazó. Cabe señalar que en nuestro modelo una célula cancerígena solo se desplaza a través del estroma, lo que significa que siempre que se intercambien estados será entre una célula migratoria y una célula de este tejido.

Una célula migratoria que haya sido elegida para su actualización 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 está inmóvil, que en su vecindad inmediata existan posibles destinos de su movimiento y, por último, que posea una conexión en su vecindad distante con una célula que posee un estado perteneciente a los destinos válidos de la metástasis. Esta última situación será abordada en la sección 3.5.5 y constituye el final de la migración ya que representa el arribo de una célula cancerígena a un punto de inserción, en el que penetra el sistema circulatorio y procede a llevar a cabo la metástasis. Comenzamos planteando una extensión de la probabilidad de transición expuesta en 3.16 de forma que reciba los argumentos requeridos en la definición de la regla.

Definición 3.38 *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.16 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos y se actualiza de forma secuencial:*

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(\mu(v, n) \rightarrow e_i), \quad (3.72)$$

donde $\mu(v, n)$ es la cantidad de desplazamientos tentativos que ha realizado el individuo v de la población en el instante de tiempo n .

La evaluación de la función $\mu(v, n)$ depende de la implementación del autómata y se logra actualizando la cantidad de desplazamientos tentativos cada vez que la célula v es elegida para su actualización. Un desplazamiento se considera tentativo se haya o no movido de su posición la célula en cuestión. Es necesario definir nueva función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^d(S(v, n))$ como aparece a continuación:

Definición 3.39 *La función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^d(S(v, n))$, que recibe una configuración local $S(v, n)$ en el instante de tiempo n centrada en una célula v , devuelve la cantidad de células presentes en la vecindad distante $\mathcal{N}^d(v)$ de dicha configuración local cuyos estados estén contenidos en el subconjunto de estados $\mathcal{E}' = \{e_1, e_2, \dots, e_{|\mathcal{E}'|}\} \subseteq \mathcal{E}$.*

$$\mathcal{N}_{\mathcal{E}'}^d(S(v, n)) = \sum_{\substack{s(w_i, n) \in S(v, n) \\ w_i \in \mathcal{N}^d(v)}} [\delta(s(w_i, n), e_1) + \delta(s(w_i, n), e_2) + \dots + \delta(s(w_i, n), e_{|\mathcal{E}'|})]. \quad (3.73)$$

Las reglas de las primeras dos situaciones se conciben teniendo en cuenta las hipótesis XIX y XX como se muestra a continuación:

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_4(\mu(v, n)) & \text{si } s(v, n) = 4 \wedge \mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) = 0 \\ 2 & \text{si } s(v, n) = 4 \wedge \mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) > 0 \end{cases}, \quad (3.74)$$

donde $\zeta_4(\mu(v, n)) \in \{2, 4\}$ es una variable aleatoria que posee la siguiente distribución de probabilidad:

$$P(\zeta_4(\mu(v, n)) = 2) = \rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2), \quad (3.75a)$$

$$P(\zeta_4(\mu(v, n)) = 4) = 1 - \rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2). \quad (3.75b)$$

Como se puede observar la primera regla se corresponde con la primera situación ya que la condición $\mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) = 0$ describe su incapacidad para desplazarse a través del estroma ni penetrar el sistema circulatorio. La condición de la segunda regla $\mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) > 0$ se corresponde con la situación donde existen posibles destinos que pueden ser seleccionados por la célula cancerígena para llevar a cabo su desplazamiento. El conjunto \mathcal{E}_{met}

contiene los estados que constituyen destinos válidos para la metástasis y se corresponden con células pertenecientes al estroma, a un tumor o a una micrometástasis, es decir, $\mathcal{E}_{met} = \{2, 3, 5\}$. La discusión sobre estos destinos válidos se desarrollará en la sección 3.5.5.

Si la célula v se encuentra inmóvil su estado final es el correspondiente con el valor que tome la variable aleatoria $\zeta_4(\mu(v, n))$. Si toma valor 2 se asume que la existencia de la célula migratoria v terminó y la posición dejada por ella es ocupada por el estroma. Si toma valor 4 la célula migratoria v continúa con su existencia pero permanece inmóvil. La capacidad de supervivencia de la célula migratoria v está dada por la probabilidad de transición $1 - \rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$, de ahí que $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ se corresponda con la probabilidad de muerte celular. Si la célula v tiene posibilidades de efectuar un desplazamiento, la posición que ocupaba v tomará el valor 2 del conjunto de estados correspondiente con el estroma como consecuencia del intercambio de estados. Cuando se aplica la regla del desplazamiento se actualiza simultáneamente el estado de la célula destino w como se muestra a continuación:

$$s(w, n) = \zeta_4(\mu(v, n)). \quad (3.76)$$

De esta manera, la supervivencia de la célula v se prueba al ser seleccionada para su actualización y estar en una situación donde no puede moverse, y al desplazarse a la posición destino w . La concepción de la probabilidad de transición $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ es similar a la de la probabilidad de transición correspondiente con el surgimiento de células migratorias, cuya expresión se expone en (3.70) y (3.71). La supervivencia de una célula migratoria depende de su interacción con el sistema inmune, de la adquisición de nutrientes durante el trayecto y de la obtención de enzimas que usualmente se generan en el medio donde se originó la célula, es decir, en el tumor [25]. La idea es hacer depender la probabilidad de transición de la cantidad de movimientos tentativos realizados en base a una cantidad promedio máxima expresada por un parámetro $\mu_{max} \in \mathbb{N}$, de forma que a medida que aumente la cantidad de movimientos tentativos, y por ende la distancia recorrida, la probabilidad de muerte celular sea mayor. Finalmente la expresión queda como:

$$\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2) = \left(\frac{\mu(v, n)}{\mu_{max}} \right)^{1/\eta'_{mig}}, \quad (3.77)$$

donde $\eta'_{mig} \in (0, 1]$ es un parámetro que nos permite ajustar el comportamiento de la regla. Mediante la variación de η'_{mig} se pueden representar condiciones favorables o adversas para la supervivencia de la célula migratoria. Resta definir el proceso de selección de la posición destino w . Dado que la migración de estas células las lleva a alejarse del tumor que les dio origen siguiendo el gradiente de la concentración de nutrientes se plantea la función $\tau(v, L_{tum})$ que devuelve el conjunto de células que conforman el tumor donde se originó la célula migratoria v . Esto se logra a través de la función $tumor(v)$, mostrada en los algoritmos 2, 3 y 4, que en caso de que v sea una célula migratoria devuelve el identificador único de dicho tumor. Luego se define la siguiente función:

Definición 3.40 *La función $D_{mig}(v, n)$, que recibe una célula migratoria v y un instante de tiempo n , devuelve el conjunto de células vecinas inmediatas de v tales que su estado en el instante de tiempo n sea igual a 2 y que pertenezcan al mismo órgano, es decir:*

$$D_{mig}(v, n) = \{w \mid w \in \mathcal{N}^n(v) \wedge s(w, n) = 2 \wedge V_v(G) = V_w(G) \wedge d_E(c_l, w) > d_E(c_l, v)\}, \quad (3.78)$$

donde $\tau(v, L_{tum}) = l$ y la condición $d_E(c_l, w) > d_E(c_l, v)$ asegura que los posibles movimientos de la célula v siempre la alejen del tumor donde se originó.

La selección de la posición destino comienza evaluando la función (3.78) en la célula v en el instante de tiempo actual, obteniendo un conjunto de posibles destinos de la forma $D_{mig}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ donde $m = |D_{mig}(v, n)|$. Según la hipótesis XX sobre el sesgo direccional de la migración, la dirección del movimiento se determina en base a los vectores de concentración de nutrientes del conjunto B . Entre la célula migratoria v y cada una de las células destino del conjunto $D_{mig}(v, n)$ se forman vectores de desplazamiento, y para cada uno de estos vectores se estima la probabilidad de que la célula v lo seleccione como la dirección final del movimiento. Esta probabilidad se determina como la máxima similitud coseno alternativa entre cada vector de dirección y los vectores de concentración de nutrientes. Estamos en condiciones de definir la función para la selección de la posición destino:

Definición 3.41 La función $d_{mig}(v, n)$, que recibe una célula v y un instante de tiempo n , devuelve una célula w que pertenece al conjunto $D_{mig}(v, n)$ y constituye el destino elegido para la migración de la célula v . El procedimiento queda de la siguiente forma:

$$d_{mig}(v, n) = \begin{cases} w_1 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_1) \\ w_2 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_2) \\ \vdots & \dots \\ w_m & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_m) \end{cases}, \quad (3.79)$$

donde $D_{mig}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ con $m = |D_{mig}(v, n)|$. Este sesgo se determina como el máximo valor de las similitudes coseno alternativa entre el vector de desplazamiento formado por v y w y cada uno de los vectores de concentración de nutrientes $B_{ij} = \{\vec{b}_{ij1}, \vec{b}_{ij2}, \dots, \vec{b}_{ijm'}\}$ donde $m' = |B_{ij}|$ asociados a la región R_{ij}^c a la que pertenece w , es decir:

$$\beta_{mig}(v, w) = \max \left[\beta_{alt}(\vec{b}_{ij1}, \vec{\nu}_{vw}), \beta_{alt}(\vec{b}_{ij2}, \vec{\nu}_{vw}), \dots, \beta_{alt}(\vec{b}_{ijm'}, \vec{\nu}_{vw}) \right], \quad (3.80)$$

donde $\vec{\nu}_{vw}$ es el vector de desplazamiento que se define de forma análoga al vector de expansión expuesto en 3.29:

$$\vec{\nu}_{vw} = (v_x - w_x, v_y - w_y). \quad (3.81)$$

La función $\beta_{mig}(v, w)$, que recibe la célula migratoria v y una célula $w \in D_{mig}(v, n)$ se utiliza como un coeficiente de la probabilidad de que la célula w sea seleccionada como destino del movimiento y constituye un sesgo direccional. Como se puede apreciar en 3.41 la elección del destino del movimiento se lleva a cabo de forma aleatoria entre los posibles destinos que se beneficien de los vectores de concentración de nutrientes y aumenten la distancia entre la célula v y el tumor donde se originó la migración. Pero la utilización de la función (3.79) en esta forma tiene un problema. El criterio de selección de la regla para la migración de una célula que tiene posibles movimientos enumera todos los destinos posibles, incluidas las posiciones que la hacen acercarse al tumor. Luego puede existir la situación donde una célula migratoria se elige para su actualización, se verifique que posee movimientos posibles pero todos los movimientos posibles la acerquen al tumor, por lo que la función $D_{mig}(v, n)$ no devuelva posición alguna. Este caso extremo se puede resolver modificando la función (3.79) como se muestra a continuación:

Definición 3.42 La función $d_{mig}(v, n)$ se modifica de la siguiente forma para que tome en cuenta el caso extremo donde el conjunto devuelto por $D_{mig}(v, n)$ sea vacío:

$$d_{mig}(v, n) = \begin{cases} v & \text{si } |D_{mig}(v, n)| = 0 \\ d'_{mig}(v, n) & \text{si } |D_{mig}(v, n)| \neq 0 \end{cases}. \quad (3.82)$$

Como se puede apreciar la solución es devolver la misma célula v como destino, hecho que no altera a la definición de la regla y evalúa satisfactoriamente la supervivencia de v , tal como ocurriría en el caso donde la célula v está inmóvil. Al seleccionarse la propia posición original de v , su estado es actualizado mediante la expresión (3.76). La función $d'_{mig}(v, n)$ se corresponde con la definición anterior mostrada en 3.41, es decir:

$$d'_{mig}(v, n) = \begin{cases} w_1 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_1) \\ w_2 & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_2) \\ \vdots & \dots \\ w_m & \text{con probabilidad } \frac{1}{m}\beta_{mig}(v, w_m) \end{cases}, \quad (3.83)$$

donde $D_{mig}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ con $m = |D_{mig}(v, n)|$.

En la sección 3.5.5 siguiente se define la regla que da culminación al proceso migratorio del cáncer: la metástasis, que describe la inserción de la célula migratoria en el sistema circulatorio y su arribo a la nueva localización.

3.5.5. Regla de la metástasis

Según las reglas definidas en las secciones 3.5.3 y 3.5.4 existen dos posibles rutas para que aparezca una célula cancerígena migratoria y lleve a cabo la metástasis de forma satisfactoria. El punto de partida de ambas rutas está contenido en el criterio de selección de la regla del surgimiento de células migratorias. La primera ruta comprende la migración de una célula cancerígena desde la frontera del tumor al que pertenece hasta penetrar el sistema circulatorio en un posible punto de inserción. En esta ruta la condición inicial que reproduce el surgimiento de la célula migratoria está dada por $\mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) = 0 \wedge \mathcal{N}_2^n(S(v, n)) > 0$ que expresa la inexistencia de una conexión distante viable para una posible metástasis y que pertenece a la frontera de un tumor que penetró el tejido correspondiente con el estroma. A medida que esta célula avanza a través del estroma se verifica en la regla de la migración si esta célula entra en contacto con una conexión distante viable. Si lo hace pasa a penetrar el sistema circulatorio, sino continúa su avance. La segunda ruta describe la situación de una célula tumoral que esté desde un inicio en contacto con una conexión distante viable. En este caso es posible que la progenie de dicha célula cancerígena muestre las mutaciones relacionadas con la migración y proceda a su inserción en el sistema circulatorio. Estas rutas se representan en la figura 3.10.

Cuando una célula cancerígena penetra el sistema circulatorio está expuesta a un número de peligros que pueden terminar su existencia, entre los que se encuentran principalmente las defensas del sistema inmune que pueden reconocer y destruir estas células y el propio estrés mecánico a que son sometidas producto de su transporte a través de capilares sanguíneos de menor diámetro que la propia célula. Eventualmente se adhiere a un posible punto de extravasación en el que degrada la pared del vaso sanguíneo y abandona el sistema circulatorio. Al igual que ocurre con la migración del cáncer, hasta el momento no existe modo de determinar de forma realista la probabilidad de supervivencia de la célula cancerígena en su transporte por el sistema circulatorio ni de predecir la localización donde dicha célula abandonará el torrente sanguíneo, ya que es un fenómeno sujeto a muchos procesos de naturaleza aleatoria. Como se expresó en la sección 2.7 la teoría de la semilla y el sustrato es ampliamente aceptada porque permite explicar la tendencia del cáncer de colonizar órganos específicos. Basándonos en esta teoría se añaden un conjunto de hipótesis al modelo que permiten representar la metástasis del cáncer:

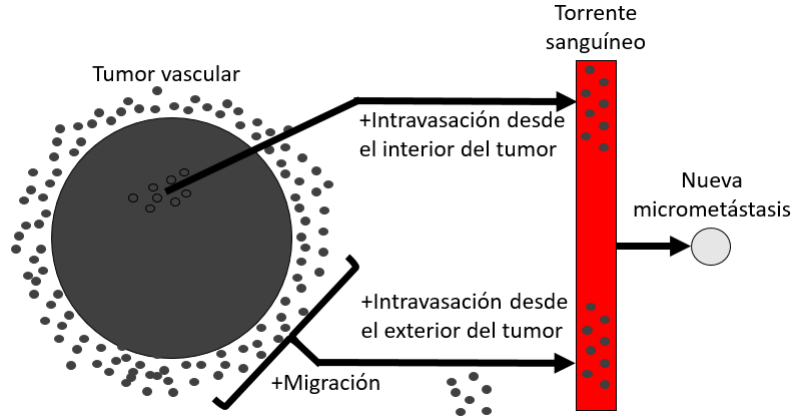


Figura 3.10: Descripción de las distintas rutas de la metástasis del cáncer. Las células cancerígenas que presentan mutaciones que les permiten migrar a través de la ECM pueden llevar a cabo la metástasis después de concluir el desplazamiento desde la frontera del tumor hasta un capilar sanguíneo presente en los tejidos de sostén o desde el interior del propio tumor a través de los capilares sanguíneos que crecen en su interior producto de la angiogénesis.

XXI. Conexiones distantes del grafo: *Cada órgano representado está vinculado con el otro a través de las conexiones distantes existentes en el grafo subyacente. Se asume que una célula que penetre el sistema circulatorio en un punto dado lo abandonará en una posición predeterminada, correspondientes con los destinos de las conexiones mencionadas.*

La hipótesis XXI se apoya en la consideración que expresa que un tejido vivo puede ser representado mediante una red de mundo pequeño, planteada en la sección 3.1. El presente modelo reproduce las localizaciones correspondientes con el órgano donde se originó el tumor y un órgano que es colonizado de forma preferencial por el tipo de cáncer en cuestión, pero es necesario añadir a estas localizaciones una forma que represente las células migratorias que permanecen en el interior del sistema circulatorio. La representación de este transporte a través del sistema circulatorio debe permitir reproducir la duración del trayecto y evaluar su supervivencia.

Supongamos que se tiene una célula que presenta una conexión distante, y como consecuencia de dicha conexión tiene la probabilidad de convertirse en un destino potencial de la metástasis. Para representar la migración se define un conjunto que contiene la información correspondiente con todas las células migratorias que están viajando a través del sistema circulatorio con sus destinos. Cuando una célula migratoria alcanza una posición que posee una conexión distante con una célula del estroma que no ha sido colonizada aún, la célula migratoria abandona su posición y pasa a pertenecer al conjunto definido anteriormente. Una vez dentro de este conjunto en cada instante de tiempo se prueba su supervivencia hasta que abandone el sistema circulatorio para colonizar finalmente la posición destino. Esta sucesión de pasos describe a grandes rasgos la idea detrás de la metástasis, pero la posición destino no tiene que ser necesariamente una célula del estroma para que la célula migratoria considere que es un destino viable para la metástasis. El destino puede ser una célula del estroma, una célula de un tumor o una célula de una micrometástasis. Cada uno de estos destinos se corresponde con las distintas situaciones expuestas en la sección 2.7 que pueden darse cuando una célula migratoria abandona el sistema circulatorio en una localización, de ahí que el conjunto que contiene los posibles destinos de la metástasis tenga la forma $\mathcal{E}_{met} = \{2, 3, 5\}$. Si la célula destino es una célula de un tumor o es alguna micrometástasis se infiere que si la célula migratoria sobrevive al transporte y extravasa

satisfactoriamente, esta contribuye con la población de dichos tumores. Si la célula destino es una célula del estroma, entonces se creará un nuevo foco cancerígeno. No obstante, está fuera del alcance del presente modelo representar estas contribuciones a las poblaciones tumorales. Luego, las células migratorias siempre penetran el sistema circulatorio si entran en contacto con una conexión distante, pero solo se almacenan y evalúan las que tienen como destino una célula del estroma o una micrometástasis, ya que estos tumores pueden ser eliminados por el sistema inmunitario y se debe poder representar la recreación de estos focos cancerosos. Luego se plantea la siguiente hipótesis:

XXII. Destinos viables de la metástasis: *Se representan solamente las migraciones de células cancerígenas hacia localizaciones que están sin colonizar o que se corresponden con una micrometástasis. Si las localizaciones destino se corresponde con un tumor la célula migratoria abandona su posición y penetra el sistema circulatorio pero no se evalúa su transporte ni el arribo a la nueva localización.*

Como en el conjunto que representa el sistema circulatorio existen células migratorias que poseen una misma posición destino es necesario que sean actualizadas de forma secuencial para manejar las distintas situaciones de competencia, y al igual que sucede con la migración el orden de actualización es aleatorio. La implementación del los conjunto que representa el sistema circulatorio se logra mediante un conjunto de actualización secuencial $C_{sc}^A(G)$ en el que se almacena la información referente a las célula migratorias y su destino. Se define un nuevo parámetro $\xi_{sc} \in [0, 1]$ que es la probabilidad de supervivencia de la célula migratoria en el sistema circulatorio. La incorporación del conjunto de actualización $C_{sc}^A(G)$ y de este parámetro al procedimiento de actualización se muestra en el algoritmo 9. El método encargado de actualizar las células contenidas en el torrente sanguíneo se muestra en el algoritmo 10. Como se puede observar en el algoritmo 9, el transporte en el interior del sistema circulatorio se evalúa inicialmente, de forma tal que las células que lo penetren como consecuencia de la actualización de las células migratorias no sean evaluadas hasta el instante de tiempo siguiente.

Algoritmo 9: Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando el parámetro ξ_{sc} y el conjunto de actualización secuencial para las células migratorias en el interior del sistema circulatorio $C_{sc}^A(G)$.

- Data:** $G, C_{mig}^A(G), C_{sc}^A(G), C^S(G), S(n), \mu_{mig}, \xi_{sc}$
- 1 *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream*($C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$);
 - 2 *Update-Migratory-Cells*($G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$);
 - 3 *Update-Synchronous-Cells*($G, C^S(G), S(n)$);
-

El algoritmo 10 describe el proceso de transporte y extravasación de las células migratorias, luego resta definir el proceso de inserción en el sistema circulatorio. Como se expresó anteriormente existen dos posibles situaciones en las que una célula migratoria penetra el torrente sanguíneo. Para representar la primera situación en que la célula migratoria parte desde la frontera del tumor y arriba a un posible punto de intravasación, se plantea una regla del autómata celular, mientras que para la segunda situación en la que una célula tumoral provoca el surgimiento de una célula migratoria que penetra directamente el torrente sanguíneo, se agregan las instrucciones necesarias al algoritmo 9 en las líneas correspondientes con la actualización del conjunto sincronizado $C^S(G)$ para representar dicha situación. Estas modificaciones consisten en verificar la existencia de una célula tumoral en presencia de una conexión distante, que en caso afirmativo se añade una célula migratoria a la representación del torrente sanguíneo con

Algoritmo 10: Implementación del método *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream* ($C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que se encarga de la actualización del conjunto secuencial que contiene a las células migratorias contenidas en el torrente sanguíneo.

Data: $C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$

- 1 **while** $|C_{sc}^A(G)| \neq 0$ **do**
- 2 $v = \text{Select-Random-Vertex}(C_{sc}^A(G));$
- 3 $w = \text{Get-Target-Vertex}(v, C_{sc}^A(G));$
- 4 **if** $\text{Random}(0, 1) \leq \xi_{sc} \wedge s(w, n) = 2$ **then**
- 5 $\lfloor \text{Create-New-Metastasis}(w);$
- 6 $\lfloor \text{Remove-Cell-From-Bloodstream}(v, C_{sc}^A(G));$

el destino correspondiente. Una observación importante es que una misma célula puede poseer más de una conexión distante producto de la aleatoriedad del proceso de reconexión del modelo Watts-Strogatz. Por tanto se sigue el mismo esquema de la regla de la migración: actualizar el estado de la célula mediante la aplicación de la regla de la metástasis y elegir de forma aleatoria el destino.

Comenzamos definiendo la regla para la primera situación descrita anteriormente. Como se expuso en la sección 3.5.4 el final de la migración está dada por la existencia de una conexión distante viable para la metástasis en la posición actual de la célula migratoria. Esta condición constituye el criterio de selección de la regla para la metástasis como se muestra a continuación:

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = 2 \quad \text{si } s(v, n) = 4 \wedge \mathcal{N}_{\mathcal{E}_{met}}^d(S(v, n)) > 0. \quad (3.84)$$

Se puede apreciar en la expresión (3.84) que la regla posee un carácter determinista, ya que su aplicación siempre resulta en el abandono de la posición por parte de la célula migratoria. Al aplicarse esta regla la célula migratoria pasa a pertenecer al conjunto de actualización secuencial $C_{sc}^A(G)$ con la información referente a su destino y con un tiempo de transporte igual a cero. Entonces definimos el proceso de selección del destino de la metástasis como:

Definición 3.43 *La función $D_{met}(v, n)$, que recibe una célula migratoria v y un instante de tiempo n , devuelve el conjunto de células vecinas distantes de v tales que su estado en el instante de tiempo n esté contenido en el conjunto $\mathcal{E}_{met} = \{2, 3, 5\}$, es decir:*

$$D_{met}(v, n) = \{w \mid w \in \mathcal{N}^d(v) \wedge s(w, n) \in \mathcal{E}_{met}\}. \quad (3.85)$$

La selección de la posición destino comienza evaluando la función (3.85) en la célula v en el instante de tiempo actual, obteniendo un conjunto de posibles destinos de la forma $D_{met}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ con $m = |D_{met}(v, n)|$ para luego seleccionar uno de estos de forma aleatoria.

Definición 3.44 *La función $d_{met}(v, n)$, que recibe una célula v y un instante de tiempo n , devuelve una célula w que pertenece al conjunto $D_{met}(v, n)$ y constituye el destino elegido para la metástasis de la célula v . El procedimiento queda de la siguiente forma:*

$$d_{met}(v, n) = \begin{cases} w_1 & \text{con probabilidad } 1/m \\ w_2 & \text{con probabilidad } 1/m \\ \vdots & \dots \\ w_m & \text{con probabilidad } 1/m \end{cases}, \quad (3.86)$$

donde $D_{met}(v, n) = \{w_1, w_2, \dots, w_m\}$ con $m = |D_{met}(v, n)|$. Se puede apreciar que todos los destinos viables poseen la misma probabilidad de ser elegidos.

Finalmente, las modificaciones al algoritmo 9 para representar el surgimiento de una célula migratoria que penetra el sistema circulatorio desde el interior del propio tumor se realizan de forma análoga a las concebidas para representar la migración, utilizando con este fin un nuevo conjunto de actualización sincronizado $C_{tum}^S(G)$ que contiene a las células cancerígenas que pertenecen al interior de algún tumor vascular y que están en presencia de una conexión distante. El método para la actualización de estas células es el siguiente: por cada célula del conjunto se evalúa la probabilidad del surgimiento de una célula descendiente migratoria cuya expresión se expone en (3.70) y (3.71), y si ocurre la aparición de dicha célula, se coloca en el conjunto de actualización secuencial $C_{sc}^A(G)$ con su destino seleccionado de forma aleatoria de entre los posibles. La necesidad de incluir este mecanismo para el surgimiento de células migratorias está dada por la representación del sistema circulatorio, impidiendo que pueda representarse propiamente mediante una regla del autómata. El procedimiento de actualización incorporando el nuevo conjunto de actualización y el método correspondiente se muestran en los algoritmos 11 y 12 respectivamente.

Algoritmo 11: Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando el conjunto de actualización sincronizado para las células migratorias que penetran el sistema circulatorio desde una conexión distante en el interior de un tumor $C_{tum}^S(G)$.

Data: $G, C_{mig}^A(G), C_{sc}^A(G), C_{tum}^S(G), C^S(G), S(n), \mu_{mig}, \xi_{sc}, N_{tum}, n$

- 1 *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream*($C_{sc}^A(G), \xi_{sc}$);
- 2 *Update-Migratory-Cells*($G, C_{mig}^A(G), S(n), \mu_{mig}$);
- 3 *Update-Tumor-Migratory-Cells*($G, C_{tum}^S(G), C_{sc}^A(G), S(n), N_{tum}, n$);
- 4 *Update-Synchronous-Cells*($G, C^S(G), S(n)$);

Algoritmo 12: Implementación del método *Update-Tumor-Migratory-Cells*($G, S(n), C_{tum}^S(G), C_{sc}^A(G), N_{tum}, n$) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que se encarga de la actualización del conjunto sincronizado que contiene a las células tumorales que están en presencia de una conexión distante y cuya descendencia migratoria posee la probabilidad de intravasarse al interior del sistema circulatorio.

Data: $G, S(n), C_{tum}^S(G), C_{sc}^A(G), N_{tum}, n$

- 1 **for** $v \in C_{tum}^S(G)$ **do**
- 2 $p = \text{Get-Probability}(n - N_{tum}[\text{tumor}(v)]);$
- 3 **if** $\text{Random}(0, 1) \leq p$ **then**
- 4 $d = \text{Select-Destiny-Vertex}(v, S(n), G);$
- 5 $\text{Add-Cell-To-Bloodstream}(v, d, C_{sc}^A(G));$

3.5.6. Reglas del crecimiento de una micrometástasis

En la sección 3.5.2 se expuso una caracterización de los distintos tipos de tumores que se presentan en el modelo, que concluyó con la definición de la regla para el crecimiento de los

tumores primarios y de los secundarios durante la etapa vascular. En la presente sección se definen el conjunto de reglas que determinan el crecimiento de las micrometástasis, es decir, los tumores secundarios en etapa avascular. En la caracterización antes mencionada se describieron las micrometástasis como conjuntos formados por células que culminaron el proceso de acumulación de mutaciones por lo que comienzan a desarrollar la angiogénesis desde un primer momento y como consecuencia pueden expandirse hacia todos los tejidos sanos. No obstante, durante esta etapa de su desarrollo son vulnerables ya que la colonización satisfactoria está sujeta a dos factores vitales en los que se apoya la teoría de la semilla y el sustrato expuesta en la sección 2.7. El nuevo entorno de crecimiento puede ser muy diferente a la localización donde el cáncer se originó y puede ser capaz o no de responder a los intentos de las células cancerígenas de modificarlo para asegurar su proliferación. Una micrometástasis puede permanecer largos períodos de tiempo en esta forma, siendo capaz de crecer solamente hasta la población permitida por la difusión de nutrientes y es solo cuando logra promover la suficiente angiogénesis que cambia su condición de micrometástasis a la de un tumor en etapa vascular. Este período de tiempo se conoce como dormancia o latencia y el mecanismo que lo reproduce se explicará en la sección 3.5.7 que aparece posteriormente. El procedimiento propuesto es similar al mostrado en la sección 3.5.2 referente al crecimiento de tumores, y adopta la hipótesis XVII sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral basada en la variación de la concentración de nutrientes, mientras que redefine la hipótesis XV sobre la competencia entre tumores por expandirse a una posición para adaptarla a las competencias entre micrometástasis.

XXIII. Situaciones de competencia entre micrometástasis: *En las situaciones de competencia de varias micrometástasis por expandirse a una misma posición se asume que el valor de la probabilidad de transición se corresponde con la micrometástasis con mayor probabilidad de expansión en ese momento.*

Se plantea una extensión de la probabilidad de transición expuesta en 3.16 de forma que reciba los argumentos requeridos en la definición de la regla análoga a la mostrada en 3.33.

Definición 3.45 *Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.16 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:*

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow e_i), \quad (3.87)$$

donde $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$ es una función que devuelve un conjunto compuesto por tuplas correspondientes con cada micrometástasis que intenta expandirse hacia v en el instante de tiempo n que contienen el tiempo transcurrido relativo al surgimiento de dicha micrometástasis y el conjunto de células que lo conforman.

El conjunto N_{mic} contiene la información correspondiente con los instantes de tiempo en que surgieron las micrometástasis contenidas en la simulación. El conjunto L_{mic} contiene la información correspondiente con los conjuntos de células que conforman las micrometástasis contenidas en la simulación. La función $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$ se define de forma análoga a la función $\tau(v, n, N_{tum}, L_{tum})$. En el algoritmo 13 se muestra la implementación de la función $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$ a modo de definición donde $N^n(v)$ es la función de vecindad inmediata definida en 3.8, la función $tumor(w)$ devuelve el identificador único asociado a la micrometástasis a la que pertenece w y la función $s(w, n)$ es el estado de la célula w en el instante de tiempo n definida en 3.13.

Algoritmo 13: Definición de la función $\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$.

Data: v, n, N_{mic}, L_{mic}

Result: L

```

1  $L = \{\}$ ;
2 for  $w \in N^n(v)$  do
3   if  $s(w, n) = 5$  then
4      $l = L_{mic}[tumor(w)]$ ;
5      $n_r = n - N_{mic}[tumor(w)]$ ;
6      $L = L \cup \{\langle n_r, l \rangle\}$ ;
7 return  $L$ ;

```

Se define el conjunto de reglas para el crecimiento de las micrometástasis tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.87) como:

$$s(v, n + 1) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \begin{cases} \zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) & \text{si } s(v, n) = 0 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \\ \zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) & \text{si } s(v, n) = 1 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \\ \zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) & \text{si } s(v, n) = 2 \wedge \mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0 \wedge \\ & \mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0 \end{cases}, \quad (3.88)$$

donde la distribución de probabilidad de las variables aleatorias $\zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}))$, $\zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}))$ y $\zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}))$ quedarían como:

$$P(\zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 0) = P(\zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 1) = \\ P(\zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 2) = 1 - \rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5), \quad (3.89a)$$

$$P(\zeta_{50}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 5) = P(\zeta_{51}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 5) = \\ P(\zeta_{52}(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})) = 5) = \rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5). \quad (3.89b)$$

De las expresiones anteriores se infiere que la probabilidad de que una célula normal sea desplazada por una célula cancerígena perteneciente a una micrometástasis tiene el valor correspondiente con la evaluación de la probabilidad de transición $\rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5)$, mientras que la probabilidad de que permanezca en el estado original es $1 - \rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5)$. Estas reglas reproducen la expansión de la micrometástasis hacia los distintos tipos de tejidos sanos que se representan en el autómata, que como se puede observar, poseen las mismas probabilidades independientemente del tipo de tejido. Los criterios de selección se definen utilizando la función $\mathcal{N}_{\mathcal{E}}^n(S(v, n))$ planteada en 3.18 y representan la situación donde la célula v posee en su vecindad inmediata células pertenecientes a una o varias micrometástasis mediante la condición $\mathcal{N}_5^n(S(v, n)) > 0$. Siguiendo las interpretaciones biológicas de las hipótesis XVII y XXIII sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral y las situaciones de competencia entre micrometástasis respectivamente, una micrometástasis no debería expandirse hacia un tumor de mayor desarrollo que obtiene la mayoría de los nutrientes del entorno, por lo que se añade la condición $\mathcal{N}_3^n(S(v, n)) = 0$ a las reglas. De esta forma la selección de las reglas para el crecimiento tumoral y para el crecimiento de las micrometástasis puede hacerse de forma inequívoca

y priorizando a los tumores en etapa vascular. Según la hipótesis XXIII la expresión para el cálculo de la probabilidad de transición $\rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5)$ quedaría como:

$$\rho_5(v, \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic}) \rightarrow 5) = \max[\rho_5(v, n_1, l_1 \rightarrow 5), \rho_5(v, n_2, l_2 \rightarrow 5), \dots, \rho_5(v, n_m, l_m \rightarrow 5)], \quad (3.90)$$

donde n_i y l_i son los valores de la tupla $\langle n_i, l_i \rangle \in \tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})$ con $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ y $m = |\tau(v, n, N_{mic}, L_{mic})|$ correspondiente con la i -ésima micrometástasis que se intenta expandir hacia v . La probabilidad específica a cada una de estas micrometástasis se plantea utilizando la probabilidad general del crecimiento tumoral (3.40), las hipótesis XVII y XVIII sobre el sesgo direccional y la velocidad de expansión tumoral, y las funciones $\beta_{tum}(v, l)$ y $\gamma_{tum}(v, N(v, l))$ definidas en 3.27 y 3.32 como:

$$\rho_5(v, n_i, l_i \rightarrow 5) = \begin{cases} \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t) & \text{si } n_i \leq n_a \\ 0 & \text{si } n_i > n_a \end{cases}. \quad (3.91)$$

Si se escribe en términos de la función tipo Heaviside definida en 3.34 la expresión anterior quedaría como:

$$\rho_5(v, n_i, l_i \rightarrow 5) = H(n) \gamma_{tum}(v, N(v, l_i)) \beta_{tum}(v, l_i) \rho_a(n_i \Delta t). \quad (3.92)$$

De la expresiones (3.91) y (3.92) se infiere que una micrometástasis no crece más allá de la población máxima permitida por la difusión de nutrientes. En la sección 3.5.7 que aparece a continuación se define el mecanismo para representar la dormancia de una micrometástasis y de cómo abandona esa condición para convertirse en un tumor en etapa vascular.

3.5.7. Reglas de la dormancia de una micrometástasis

Una micrometástasis se forma cuando una o varias células emergen del sistema circulatorio en un punto de extravasación y proceden a colonizar esa localización. La teoría de la semilla y el sustrato estipula que la nueva localización puede ser muy distinta al entorno donde se originó el cáncer obstaculizando su progresión. Dependiendo del órgano destino pueden darse tres situaciones distintas. En primer lugar, el entorno puede ser similar con el tejido donde se originó el cáncer, en el mejor de los escenarios se corresponde con el mismo órgano original. En este caso el período de dormancia termina relativamente rápido. La segunda situación se corresponde con un entorno medianamente hostil donde la dormancia se extiende durante un período de tiempo prolongado, hasta que la micrometástasis culmine el proceso de colonización. El tercer caso se corresponde con los órganos donde una micrometástasis no puede sobrevivir porque posee profundas diferencias con el entorno donde se originó. En el presente modelo solo se reproducen las primeras dos situaciones ya que el órgano secundario constituye un destino preferencial de la metástasis, hecho por el que se asume que posee un entorno similar o medianamente hostil comparado con el órgano primario. Además, como se planteó en las secciones 2.7 y 3.5.6 durante la colonización una micrometástasis está en constante peligro de ser eliminada por el sistema inmunitario independientemente del órgano donde esté localizada.

Del análisis anterior se infiere que el desarrollo de una micrometástasis está sujeta a dos posibles parámetros del modelo: una probabilidad de supervivencia $\xi_{mic} \in [0, 1]$ y una probabilidad de colonización $\psi_{mic} \in [0, 1]$. En cada instante de tiempo se determina la supervivencia de la micrometástasis en base al parámetro ξ_{mic} y si su supervivencia es evaluada como positiva se determina si la micrometástasis puede abandonar la dormancia y convertirse en un tumor que colonizó satisfactoriamente la localización y no está sujeto a la probabilidad de supervivencia.

Finalmente se reproduce su crecimiento mediante la regla declarada en la sección 3.5.6. La representación del proceso descrito se logra mediante la inclusión de los parámetros ξ_{mic0} , ψ_{mic0} , ξ_{mic1} y ψ_{mic1} correspondientes con cada localización del tejido representado al procedimiento de actualización del autómata celular mediante la adición de dos nuevos métodos que se encargan de probar la supervivencia de la micrometástasis así como su colonización satisfactoria y posterior conversión a un tumor secundario, como se muestra en los algoritmos 14, 15 y 16. Las células que conforman la micrometástasis fallida o exitosa son actualizadas mediante el uso de la regla que se define a continuación. Se plantea una extensión de la probabilidad de transición expuesta en 3.16 de forma que reciba los argumentos requeridos en la definición de la regla para la actualización de las células pertenecientes a una micrometástasis.

Algoritmo 14: Implementación del procedimiento de actualización del autómata celular incorporando los parámetros ξ_{mic0} , ψ_{mic0} , ξ_{mic1} y ψ_{mic1} y los conjuntos L_{mic} y N_{mic} .

Data: $C_{mig}^A(G)$, $C_{sc}^A(G)$, $C_{tum}^S(G)$, $C^S(G)$, $S(n)$, μ_{mig} , ξ_{sc} , ξ_{mic0} , ψ_{mic0} , ξ_{mic1} , ψ_{mic1} , N_{tum} , L_{mic} , N_{mic} , n

- 1 *Update-Migratory-Cells-In-Bloodstream*($C_{sc}^A(G)$, ξ_{sc});
 - 2 *Update-Migratory-Cells*(G , $C_{mig}^A(G)$, $S(n)$, μ_{mig});
 - 3 *Update-Tumor-Migratory-Cells*(G , $S(n)$, $C_{tum}^S(G)$, $C_{sc}^A(G)$, N_{tum} , n);
 - 4 *Check-Micrometastasis-Survival*(L_{mic} , $S(n)$, ξ_{mic0} , ξ_{mic1});
 - 5 *Check-Micrometastasis-Colonization*(L_{mic} , N_{mic} , $S(n)$, ψ_{mic0} , ψ_{mic1} , n);
 - 6 *Update-Synchronous-Cells*(G , $C^S(G)$, $S(n)$);
-

Algoritmo 15: Implementación del método *Check-Micrometastasis-Survival*(L_{mic} , $S(n)$, ξ_{mic0} , ξ_{mic1}) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que verifica la supervivencia de las micrometástasis en el nuevo entorno a colonizar.

Data: L_{mic} , $S(n)$, ξ_{mic0} , ξ_{mic1}

- 1 **for** $l \in L_{mic}$ **do**
 - 2 $\xi = \text{Get-Organ-Probabilities}(l, \xi_{mic0}, \xi_{mic1})$;
 - 3 $r = \text{Random}(0, 1)$;
 - 4 **for** $v \in l$ **do**
 - 5 $\lfloor \text{Apply-Local-Transition-Function-Met-Sur}(v, S(n), G, r, \xi)$;
-

Definición 3.46 Sea una extensión de la función de transición local definida en 3.16 que incluye una probabilidad de transición alternativa que depende de nuevos argumentos:

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = e_i \quad \text{con probabilidad } \rho(n_r, r \rightarrow e_i), \quad (3.93)$$

donde n_r es un valor entero y r es un valor real.

Se define el conjunto de reglas para la actualización de las células pertenecientes a una micrometástasis tomando en cuenta la nueva probabilidad de transición alternativa (3.93) como:

$$s(v, n) = \mathcal{R}(S(v, n)) = \zeta_5(n_r, r) \quad \text{si } s(v, n) = 5, \quad (3.94)$$

donde la distribución de probabilidad de la variable aleatoria $\zeta_5(n_r, r) \in \{2, 3, 5\}$ es:

$$P(\zeta_5(n_r, r) = 2) = \rho_5(n_r, r \rightarrow 2), \quad (3.95a)$$

Algoritmo 16: Implementación del método *Check-Micrometastasis-Colonization*(L_{mic} , N_{mic} , $S(n)$, ψ_{mic0} , ψ_{mic1} , n) utilizado en el procedimiento de actualización del autómata celular y que verifica la colonización satisfactoria del entorno por parte de las micrometástasis.

Data: L_{mic} , N_{mic} , $S(n)$, ψ_{mic0} , ψ_{mic1} , n

```

1 for  $l \in L_{mic}$  do
2    $\psi = \text{Get-Organ-Probabilities}(l, \psi_{mic0}, \psi_{mic1});$ 
3    $n_r = n - N_{mic}[\text{tumor}(l)];$ 
4    $r = \text{Random}(0, 1);$ 
5   for  $v \in l$  do
6      $\lfloor \text{Apply-Local-Transition-Function-Met-Col}(v, S(n), G, r, n_r, \psi);$ 

```

$$P(\zeta_5(n_r, r) = 3) = \rho_5(n_r, r \rightarrow 3), \quad (3.95b)$$

$$P(\zeta_5(n_r, r) = 5) = 1 - \max[\rho_5(n_r, r \rightarrow 2), \rho_5(n_r, r \rightarrow 3)]. \quad (3.95c)$$

Las probabilidades de transición $\rho_5(n_r, r \rightarrow 2)$ y $\rho_5(n_r, r \rightarrow 3)$ deciden en base a los parámetros pasados como argumentos de las funciones *Apply-Local-Transition-Function-Met-Sur* y *Apply-Local-Transition-Function-Met-Col* si una micrometástasis se transforma satisfactoriamente en un tumor o es eliminada de la simulación, quedando como:

$$\rho_5(n_r, r \rightarrow 2) = \begin{cases} 1 & \text{si } r \leq 1 - \xi \\ 0 & \text{si } r > 1 - \xi \end{cases}, \quad (3.96a)$$

$$\rho_5(n_r, r \rightarrow 3) = \begin{cases} 1 & \text{si } n_r \geq n_a \wedge r \leq \psi \\ 0 & \text{si } n_r < n_a \end{cases}. \quad (3.96b)$$

Como se puede apreciar en las expresiones 3.96a y 3.96b los valores de n_r , r , ξ y ψ son los mismos para todas las células de una misma micrometástasis ya que se determinan a priori en los algoritmos de actualización correspondientes, logrando que todas cambien al mismo estado final. Habiendo culminado el proceso de concepción del conjunto de reglas, en la sección 4 se exponen los procedimientos que se llevan a cabo para determinar los parámetros del modelo de autómatas celulares que se presenta en este manuscrito.

Capítulo 4

Parámetros relacionados con la simulación computacional

La validación posee una importancia crucial en el proceso de concepción de un modelo matemático-computacional pues constituye la verificación de su robustez, de su capacidad predictiva y de la veracidad de las hipótesis planteadas. Entre los distintos temas que se deben abordar en esta sección se encuentran el análisis de los valores asignados a los parámetros del modelo y las repercusiones de sus posibles variaciones, mientras que la comparación de los resultados numéricos y visuales obtenidos con datos provenientes de distintas investigaciones *in vitro*, *in vivo* y estudios clínicos se realizará en la sección 5. Una configuración de la simulación comprende todos los parámetros cuyos valores son requeridos para la ejecución del autómata celular. Es importante destacar que la totalidad del modelo está concebido para reproducir el desarrollo de cualquier tipo de carcinoma, pero como se podrá apreciar en las secciones restantes nos concentramos en el carcinoma ductal infiltrante que constituye el caso más frecuente del cáncer de mama. Entre las razones detrás de la elección está la mayor abundancia de información y datos respecto a este tipo de cáncer.

4.1. Parámetros de la construcción de la red y de la ley de crecimiento logístico

Los parámetros de construcción de la red se corresponden con los argumentos del algoritmo 1 mostrado en la sección 3.3.1, y determinan el tamaño del espacio que se utiliza para representar las localizaciones donde se desarrolla el cáncer. Se presentan en el cuadro 4.1 que aparece a continuación para una rápida referencia. Los parámetros de la ley de crecimiento logístico se utilizan para reproducir el crecimiento tumoral, específicamente en las reglas presentadas en las secciones 3.5.2 y 3.5.6 obtenidas a través de un proceso de inferencia de la regla a partir de dicha ley continua. Se presentan en el cuadro 4.2 para una rápida referencia.

Parámetro	Descripción
s_x, s_y	Dimensiones del espacio declarado. Las componentes espaciales de los vértices del grafo poseen los siguientes rangos de valores: $0 \leq x < s_x$ y $0 \leq y < s_y$.
s_o	Valor que marca la división de la red entre un órgano y el otro. Posee el siguiente rango de valores: $0 \leq s_o < s_x$. Generalmente toma valor $s_o = s_x/2$.
p	Probabilidad de reconexión del modelo Watts-Strogatz.

Cuadro 4.1: Parámetros de la construcción de la red utilizados por el modelo Watts-Strogatz.

<i>Parámetro</i>	<i>Descripción</i>
P_0^a, P_0^v	Poblaciones iniciales de las etapas avascular y vascular respectivamente.
r_a, r_v	Ritmos de proliferación de las etapas avascular y vascular respectivamente.
K_a, K_v	Capacidad de carga de las etapas avascular y vascular respectivamente.
Δt	Tiempo transcurrido entre los instantes de tiempo n y $n + 1$.
n_a	Tiempo que permanece un tumor en etapa avascular.

Cuadro 4.2: Parámetros correspondientes con la ley de crecimiento logístico.

En la sección 2.8 se expuso que un tumor avascular solo puede crecer hasta un radio de $R_a \in [0.5, 1]mm$. Asumiendo que un tumor tiene forma esférica se estima que el volumen ocupado por el mismo durante la etapa avascular posee un valor perteneciente al intervalo $V_a \in [0.5236, 4.189]mm^3$. En [42, 43] se estima que el radio de un tumor vascular correspondiente con un carcinoma ductal infiltrante puede tener valores de $R_v \in [10, 15]mm$. Siguiendo la idea anterior se estima que el volumen ocupado por un tumor vascular de estas dimensiones posee un valor perteneciente al intervalo $V_v \in [4.189 \times 10^3, 1.414 \times 10^4]mm^3$. El radio de una célula cancerígena toma un valor del siguiente intervalo $R_c \in [1.5 \times 10^{-2}, 2.0 \times 10^{-2}]mm$ tomando en cuenta los tipos más comunes de carcinomas [20, 42, 44]. En [45] este valor se estima en $R_c \approx 17.46\mu m$, utilizando en el cálculo 212 muestras de células obtenidas de tumores del tipo carcinoma ductal infiltrante, que constituye la forma más común de cáncer de mama. Asumiendo que una célula tiene forma esférica se determina su volumen aproximado como $V_c \in [1.414 \times 10^{-5}, 3.351 \times 10^{-5}]mm^3$. Utilizando los intervalos de valores del volumen de la célula cancerígena y de un tumor durante las etapas avascular y vascular se pueden determinar las capacidades de carga del entorno para ambas etapas, devolviendo los siguientes intervalos $K_a \in [1.563 \times 10^4, 2.963 \times 10^5]$ y $K_v \in [1.25 \times 10^8, 1.0 \times 10^9]$.

Los intervalos de valores antes mencionados son los que se requieren para una simulación que se lleve a cabo en tres dimensiones, pero dado que el presente modelo solo utiliza dos de estas, es necesario realizar una serie de transformaciones adicionales. Como se expresó en la hipótesis XII sobre la representación del tejido el modelo se concibe como una reproducción de un corte de tejido como se aprecia en la figura 4.1. Se infiere que se debe asumir que dicho corte se corresponde con una circunferencia con radio igual al del tumor en cualquiera de sus etapas. De esta forma tenemos que el área ocupada por un tumor avascular pertenece al intervalo $A_a \in [7.854 \times 10^{-1}, 3.142]mm^2$ y el de un tumor vascular pertenece al intervalo $A_v \in [3.142 \times 10^2, 7.069 \times 10^2]mm^2$. Siguiendo el mismo análisis se asume que una sección de una célula posee una forma semejante a una circunferencia, por lo que utilizando el radio de una célula cancerígena se puede obtener la superficie ocupada por dicha sección, devolviendo un valor que pertenece al intervalo $A_c \in [7.069 \times 10^{-4}, 1.257 \times 10^{-3}]mm^2$. Finalmente, las capacidades de carga para las etapas avascular y vascular poseen valores que pertenecen a los intervalos $K_a \in [6.25 \times 10^2, 4.444 \times 10^3]$ y $K_v \in [2.5 \times 10^5, 1.0 \times 10^6]$. En el cuadro 4.3 aparecen recogidos los datos mencionados anteriormente para una rápida referencia.

Las localizaciones donde se reproduce el ciclo vital tumoral deben poseer el espacio suficiente para contener varias lesiones neoplásicas, motivo por el que se representa un corte de tejido de dimensiones $[0, 10]cm \times [0, 5]cm$, donde las porciones $[0, 5]cm \times [0, 5]cm$ y $[5, 10]cm \times [0, 5]cm$ se corresponden con el órgano primario y secundario respectivamente. Las dimensiones de este espacio con respecto al número de células contenidas se estima mediante el radio promedio de una célula cancerígena R_c , quedando un espacio de dimensiones $[0, 3000] \times [0, 1500]$ aproximadamente, para un total de 4.5×10^6 células. Por tanto, los parámetros de construcción de la red de las dimensiones del espacio declarado poseen los siguientes valores $s_x = 3000$ y $s_y = 1500$, mientras que la división entre los órganos es $s_o = 1500$. Como se expuso en la sección 3.3.1 la probabilidad

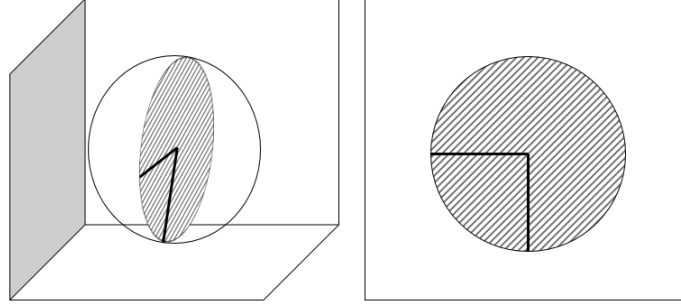


Figura 4.1: Transformación de la representación de un tumor en tres dimensiones a dos dimensiones. Se observa el uso de la sección o corte de la esfera que presenta mayor área.

Datos		Mínimo	Máximo	Promedio
Célula cancerígena	$R_c(mm)$	1.5×10^{-2}	2.0×10^{-2}	1.75×10^{-2}
	$V_c(mm^3)$	1.414×10^{-5}	3.351×10^{-5}	2.2244×10^{-5}
	$A_c(mm^2)$	7.069×10^{-4}	1.257×10^{-3}	9.621×10^{-4}
Tumor avascular	$R_a(mm)$	0.5	1	7.5×10^{-1}
	$V_a(mm^3)$	5.236×10^{-1}	4.189	1.767
	K_a^*	1.563×10^4	2.963×10^5	7.872×10^4
	$A_a(mm^2)$	7.854×10^{-1}	3.142	1,767
	K_a^{**}	6.25×10^2	4.444×10^3	1.837×10^3
Tumor vascular	$R_v(mm)$	1.0×10^1	1.5×10^1	1.25×10^1
	$V_v(mm^3)$	4.189×10^3	1.414×10^4	8.181×10^3
	K_v^*	1.25×10^8	1.0×10^9	3.644×10^8
	$A_v(mm^2)$	3.142×10^2	7.069×10^2	4.909×10^2
	K_v^{**}	2.5×10^5	1.0×10^6	5.102×10^5

Cuadro 4.3: Datos de las características físicas como el radio y volúmen de la célula cancerígena, de un tumor en etapa avascular y vascular, y de la superficie que ocupa un corte transversal de los mismos, correspondientes con el tipo de cáncer de mama conocido como carcinoma ductal infiltrante. *En el cuadro:* (*) Capacidad de carga con respecto al volumen; (**) Capacidad de carga con respecto a la superficie ocupada por el corte transversal.

de reconexión de la red posee el siguiente rango de valores $p \in [10^{-3}, 10^{-2}]$.

Los parámetros que restan por definir son los ritmos de proliferación tumoral r_a y r_v , y la cantidad de tiempo que transcurre entre el instante de tiempo n y el $n + 1$, o sea Δt . Los valores de estos parámetros específicos a la ley de crecimiento logístico no han sido analizados hasta este momento en ningún trabajo previo, por lo que sus valores serán estimados con el objetivo de ajustar el comportamiento del autómata celular y que reproduzca en la mayor medida posible los procesos que lleva a cabo el cáncer en la realidad. En la sección 3.5.2 se llevó a cabo un procedimiento que tenía como objetivo lograr que los valores de la probabilidad de crecimiento tumoral, mostrados en las expresiones (3.39a) y (3.39b), estuviese acotada en el intervalo $[0, \rho_{max}]$, donde ρ_{max} es un valor de probabilidad máximo seleccionado a priori y que funciona como un mecanismo de ajuste. En [14] el valor máximo alcanzado por la probabilidad de crecimiento tumoral es de aproximadamente 0.63, mientras que en [5, 20] esta probabilidad varía entre 0.192 y 0.384, lo cual nos otorga una medida para ajustar nuestra función de probabilidad. Este procedimiento culminó con la obtención de la expresión número (3.38) que asegura que dicha distribución de probabilidad esté acotada en el intervalo mencionado, pero que ofrece una

metodología para estimar los valores de r_a y r_v . Según dicha condición:

$$r_a \in \left[0, \frac{4\rho_{max}^a}{K_a}\right], \quad r_v \in \left[0, \frac{4\rho_{max}^v}{K_v}\right],$$

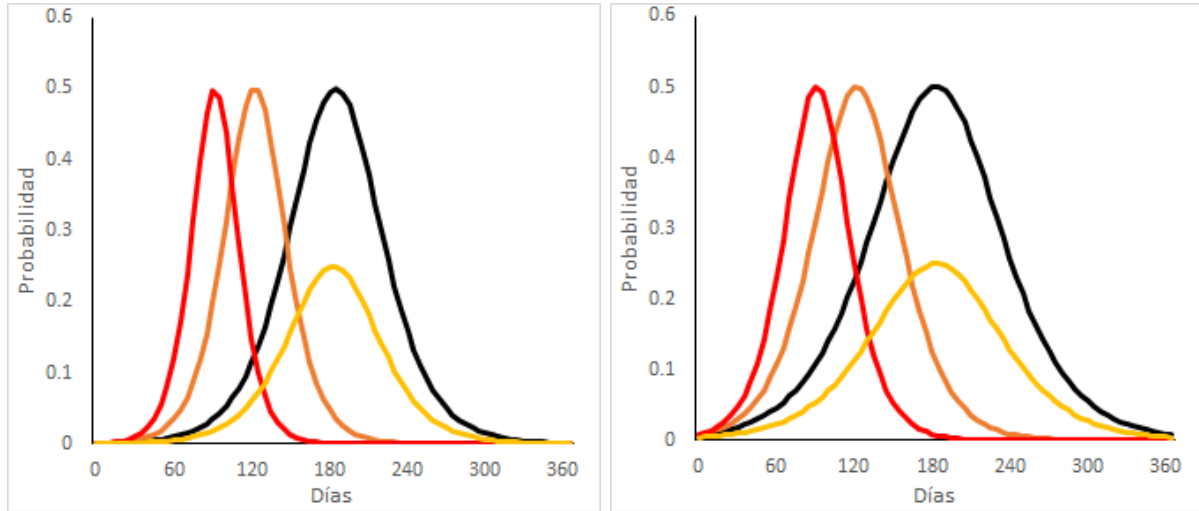
donde los valores de K_a y K_v fueron determinados anteriormente. El valor máximo alcanzable de probabilidad se obtiene al hacer $\rho_{max}^a = K_a r_a / 4 = 1$ y $\rho_{max}^v = K_v r_v / 4 = 1$, que a su vez se obtiene cuando (3.35):

$$t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0} \quad (4.2)$$

donde si hacemos $t = n\Delta t$ obtenemos:

$$n = \frac{1}{r\Delta t} \ln \frac{K - P_0}{P_0}. \quad (4.3)$$

De esta expresión (4.3) se infiere que el Δt determina el punto donde la distribución de probabilidad alcanza su máximo, dato relevante ya que esta distribución posee una curva semejante a la función gaussiana. De esta forma si conocemos el tiempo total que ocupa las etapas avascular o vascular dentro del ciclo de vida del tumor es posible ajustar esta distribución a los incrementos de tamaño que presenta un tumor en ambas etapas. Se hace que el valor de Δt se corresponda con un tiempo de 24 horas. De esta forma el número de generaciones del autómata coincide con la cantidad de días que está simulando. En las gráficas 4.2 se muestran las distribuciones de probabilidad de las funciones $\rho_a(n\Delta t)$ (3.39a) y $\rho_v(n\Delta t)$ (3.39b) que describen el crecimiento tumoral durante las etapas avascular y vascular respectivamente, tomando como lapso de tiempo 365 días para ambas etapas. Como se puede apreciar el tiempo se toma relativo al inicio de la etapa.



(a) Etapa avascular $P_0^a = 1$, $K_a = 2.5 \times 10^3$

(b) Etapa vascular $P_0^v = 2.5 \times 10^3$, $K_v = 6.3 \times 10^5$

Figura 4.2: Distribuciones de probabilidad de las funciones $\rho_a(n\Delta t)$ y $\rho_v(n\Delta t)$ que describen el crecimiento tumoral durante las etapas avascular y vascular. (a) En negro $r_a = 8.0 \times 10^{-4}$, $\Delta t = 53$; en naranja $r_a = 8.0 \times 10^{-4}$, $\Delta t = 80$; en rojo $r_a = 8.0 \times 10^{-4}$, $\Delta t = 107$; y en amarillo $r_a = 4.0 \times 10^{-4}$, $\Delta t = 107$. (b) En negro $r_v = 3.2 \times 10^{-6}$, $\Delta t = 9.4 \times 10^3$; en naranja $r_v = 3.2 \times 10^{-6}$, $\Delta t = 1.4 \times 10^4$; en rojo $r_v = 3.2 \times 10^{-6}$, $\Delta t = 1.9 \times 10^4$; y en amarillo $r_v = 1.6 \times 10^{-6}$, $\Delta t = 1.9 \times 10^4$.

De estas gráficas se puede inferir que según el modelo de crecimiento logístico la máxima velocidad de expansión tumoral se presenta en los momentos centrales del lapso de tiempo correspondiente con cada etapa. Si se logra confirmar este hecho clínicamente puede constituir una predicción importante ya que dadas dos observaciones del crecimiento tumoral que permitan determinar la velocidad de expansión del tumor se puede determinar el momento en que transcurre su desarrollo y con este se puede determinar el tiempo que le toma alcanzar un tamaño que ponga en peligro la vida del paciente.

4.2. Parámetros de la asignación de estados iniciales y de los vectores de nutrientes

Los parámetros de la asignación de estados iniciales se corresponden con la disposición inicial de los estados en la simulación para representar un corte de tejido de las localizaciones donde se desarrolla el cáncer. El presente modelo está orientado a representar el crecimiento de tumores que surgen en el epitelio correspondiente con el tipo de cáncer conocido como carcinoma. En la sección anterior 4.1 se expuso que las simulaciones están dirigidas a reproducir específicamente el carcinoma ductal infiltrante que surge en el epitelio que recubre los conductos mamarios, motivo por el que se conciben varios esquemas de asignación de estados iniciales: el primero para reproducir un corte de tejido genérico donde se aprecien tres capas correspondientes con el lumen, el epitelio y el estroma, es decir, un corte que abarca tanto la superficie del órgano como el interior; el segundo reproduce un corte de tejido correspondiente con una sección del ducto mamario; mientras que el tercero reproduce un corte de tejido comprendido enteramente por estroma correspondiente al interior de un órgano. Los esquemas I y II se utilizan fundamentalmente para representar el órgano primario, mientras que el III para el órgano secundario. En la figura 4.3 se pueden apreciar dichos esquemas de asignación de estados iniciales.



Figura 4.3: Diagramas mostrando los esquemas de asignación de los estados iniciales. La asignación de colores es: blanco para el lumen, negro para el epitelio y gris para el estroma.

Un elemento distintivo de la asignación de los estados iniciales es el tipo de tejido epitelial ya que el cuerpo humano cuenta con distintos tipos de epitelio en dependencia del órgano representado, con disposiciones celulares y grosor distintos. En el apéndice 8.4 aparecen resumidos los distintos tipos de epitelios presentes en el cuerpo humano al igual que la figura 8.1 que muestra los diagramas de estos tejidos [3]. Dado que el autómata celular reproduce las localizaciones que pueden ser ocupadas por células cancerígenas se debe dividir el grosor del epitelio entre el tamaño de una localización representada. Una célula del autómata posee dimensiones aproximadas de $[0, 3.5 \times 10^{-2}]mm \times [0, 3.5 \times 10^{-2}]mm$ ya que se corresponden con las localizaciones que pueden ser ocupadas por una célula cancerígena de un carcinoma ductal infiltrante. Los ductos mamarios constituyen estructuras tubulares con diámetro variable entre $0.1mm$ y $1mm$, revestidos por epitelio cúbico simple compuesto por una capa de células de grosor equivalente al de una célula cancerígena $3.5 \times 10^{-2}mm$. Por tanto la representación de este epitelio en el

autómata también posee una única capa de células, es decir $o_e = 1$. En los cuadros 4.4 y 4.5 aparecen recogidos los parámetros necesarios para la asignación de los estados iniciales de los esquemas I y II, exceptuando el III ya que está compuesto enteramente por estroma.

Parámetro	Descripción
o_l	Cantidad de capas del lumen.
o_e	Cantidad de capas del epitelio.
o_s	Cantidad de capas del estroma. Se determina como la cantidad de capas restantes en la red una vez que se disponen el lumen y el epitelio, es decir $o_s = s_y - (o_l + o_e)$.
v_x^t, v_y^t	Coordenadas de la célula cancerígena central del tumor inicial. La disposición inicial del tumor se determina a partir de las coordenadas de esta célula central. Se asume que la coordenada v_y^t pertenece al siguiente rango de valores: $v_y^t \in [o_l, o_l + o_e]$, y generalmente $v_x^t = s_x/4$.

Cuadro 4.4: Parámetros utilizados en la asignación de los estados iniciales a las células del autómata según el primer esquema.

Parámetro	Descripción
o_e	Cantidad de capas del epitelio.
o_d	Coordenada de la línea central del ducto mamario. Se extiende por los puntos (v_x, o_d) para todo $v \in V(G)$.
R^d	Radio del ducto mamario representado. Se itera por los vértices $v \in V(G)$ de coordenadas $v = (v_x, v_y)$ y según la distancia euclídeana (Def. 3.11) entre dicho vértice y su correspondiente en la línea central del ducto mamario $v^d = (v_x, o_d)$ se le asigna uno de los estados correspondientes con células normales: si $d_E(v, v^d) > R^d + o_e$ se asigna el estado 2 correspondiente con el estroma; si $d_E(v, v^d) \in [R^d, R^d + o_e]$ se asigna el estado 1 correspondiente con el epitelio; y si $d_E(v, v^d) < R^d$ se asigna el estado 0 correspondiente con el lumen.
v_x^t, v_y^t	Coordenadas de la célula cancerígena central del tumor inicial. La disposición inicial del tumor se determina a partir de las coordenadas de esta célula central. Se asume que la coordenada v_y^t pertenece a los siguientes rangos de valores: $v_y^t \in [o_d + R^d, o_d + (R^d + o_e)]$ y $v_y^t \in [o_d - (R^d + o_e), o_d - R^d]$, y generalmente $v_x^t = s_x/4$.

Cuadro 4.5: Parámetros utilizados en la asignación de los estados iniciales a las células del autómata según el segundo esquema.

En cuanto a las regiones y vectores de nutrientes del tejido, estos poseen el objetivo de dirigir tanto el crecimiento tumoral como la migración de células cancerígenas hacia los tejidos con la presencia de una mayor vasculatura, y por lo tanto una mayor cantidad de nutrientes. Como se expuso en la sección 3.5.2, generalmente el lumen y el epitelio deben contenerse en regiones que poseen un vector de nutrientes que apunte directamente hacia el estroma. A modo de ejemplo supongamos que se tiene un órgano primario delimitado por las coordenadas $[0, 1500] \times [0, 1500]$ cuyo esquema de asignación de estados iniciales es el I correspondiente con un corte de tejido genérico. En este caso se declaran dos regiones:

- Región 1: Contiene el lumen y el epitelio, delimitada por los puntos $(0, 0)$ y $(1500, o_l + o_e + \epsilon)$ donde $o_l + o_e$ es la cantidad de capas total existente entre el lumen y el epitelio, y ϵ es una cantidad adicional de capas correspondientes con las capas más superficiales del estroma adyacentes al epitelio donde existe una variación de la concentración de nutrientes. Esta región puede denotarse como: $R_1 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 1500) \wedge (0 \leq v_y < o_l + o_e + \epsilon)\}$ y se vincula con el conjunto de vectores de concentración B_{01} que contiene el vector \vec{v}

que tiene como puntos de origen y destino a $(0, 0)$ y $(0, 1)$, que indican un aumento de la concentración de nutrientes en dirección al estroma.

- Región 2: Contiene al resto del estroma, delimitada por los puntos $(0, o_l + o_e + \epsilon)$ y $(1500, 1500)$ y que contiene efectivamente al resto del órgano. En este caso dada la distribución regular de la vasculatura en el interior del tejido la concentración de nutrientes general es uniforme, por lo que no hay necesidad de definir ningún conjunto de vectores de concentración.

En la figura 4.4 se muestran diagramas de los esquemas de asignación de estados iniciales con la representación de las variaciones de concentración de nutrientes.

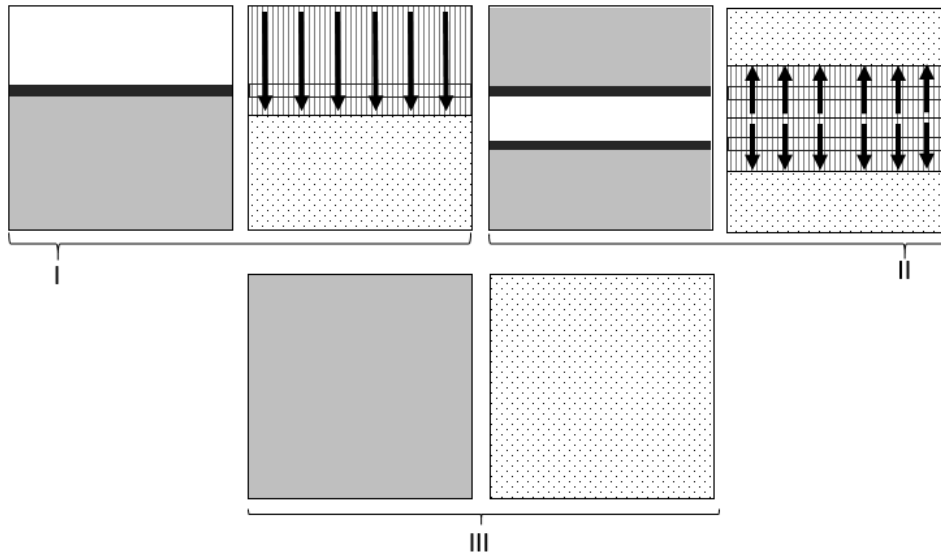


Figura 4.4: Diagramas mostrando los esquemas de asignación de los estados iniciales con ejemplos de asignación de regiones y vectores de concentración de nutrientes. Posee la misma leyenda de colores de la figura 4.3 para los diagramas izquierdos de cada par. Las regiones sombreadas con líneas verticales poseen un vector de concentración de nutrientes con la dirección especificada por la flecha, mientras que las regiones sombreadas con puntos indican una concentración uniforme de nutrientes.

4.3. Parámetros del modelo relacionados con la migración, invasión y metástasis

Los parámetros que se discuten en esta sección se relacionan con las reglas y procedimientos de actualización del autómata celular encargados de reproducir los procesos de migración, invasión y metástasis del cáncer. Se presentan en el cuadro 4.6 para una rápida referencia.

En [46] se expone que las células migratorias de diversos tipos de carcinomas, entre los que se incluye el ductal infiltrante, son capaces de migrar desde la frontera del tumor hasta una distancia de $5.5 \times 10^{-1} mm$ en 14 días como promedio. Si determinamos la velocidad de migración según los datos anteriores devuelve un promedio de $5.9 \times 10^{-2} mm$ en un día, valor cercano a las distancias entre células del autómata incluidas las diagonales que son de $3.5 \times 10^{-2} mm$ y $9.0 \times 10^{-2} mm$. Por tanto es razonable permitir en un lapso de 24 horas que una célula migratoria se desplace como máximo una celda del autómata en todas las direcciones, quedando el valor del parámetro

<i>Parámetro</i>	<i>Descripción</i>
μ_{mig}	Cantidad de movimientos tentativos que la célula migratoria puede llevar a cabo en un instante de tiempo.
μ_{max}	Distancia máxima de migración.
ξ_{sc}	Probabilidad de supervivencia de una célula migratoria durante el transporte en el sistema circulatorio.
ξ_{mic0}, ξ_{mic1}	Probabilidad de supervivencia de una micrometástasis.
ψ_{mic0}, ψ_{mic1}	Probabilidad de colonización de una micrometástasis.
η_{mig}	Parámetro de ajuste de la probabilidad de transición relacionada con la aparición de células migratorias.
K_{mig}	Parámetro de ajuste de la probabilidad de transición relacionada con la aparición de células migratorias.
η'_{mig}	Parámetro de ajuste de la probabilidad de transición relacionada con la muerte de células migratorias durante su desplazamiento.

Cuadro 4.6: Parámetros utilizados en el procedimiento de actualización y en el ajuste de las reglas del autómata celular.

$\mu_{mig} = 1$. Este parámetro es útil si se desea ejecutar el autómata celular con períodos de tiempo diferentes para el crecimiento tumoral y para la migración; e.g. si el crecimiento tumoral se ejecuta con un período de tiempo correspondiente con 24 horas y la migración se evalúa con un período de 48 horas sería necesario hacer que $\mu_{mig} = 2$ para compensar. En [47] se estima que la distancia máxima de migración de una célula cancerígena está entre $1mm$ y $10mm$. Dadas las dimensiones de una célula en el autómata, se pueden determinar la cantidad máxima de celdas que puede alejarse una célula cancerígena de la frontera del tumor donde se originaron utilizando el dato anterior. Esto devuelve un valor entre 30 y 300 celdas aproximadamente, luego $\mu_{max} \in [30, 300]$ con un valor promedio de $\mu_{max} = 165$ aproximadamente. De esta forma la cantidad de movimientos tentativos de una célula se corresponden con la distancia máxima promedio de la migración siempre y cuando dicha célula siempre se desplace en cada actualización.

En [48] se estima experimentalmente que una célula cancerígena solitaria que circule por el torrente sanguíneo tiene una probabilidad de supervivencia aproximada de 5.0×10^{-4} , mientras que en [49] se estima que los clústeres de estas células poseen una probabilidad de supervivencia entre 25 y 50 veces la supervivencia de una célula solitaria, obteniendo un valor promedio de 1.9×10^{-2} . Dado que el presente modelo solo reproduce la migración de células individuales se utiliza el valor de probabilidad de supervivencia determinado en [48], por tanto $\xi_{sc} = 5.0 \times 10^{-4}$.

Según [50, 51] los destinos más frecuentes de las metástasis del carcinoma ductal infiltrante lo constituyen los huesos, pulmones e hígado en ese orden, en un 60 %, 34 % y 20 % de los casos, mientras que las metástasis en la propia mama son muy poco frecuentes. Este hecho se puede interpretar de acuerdo a la teoría de la semilla y el sustrato como un indicador de la hostilidad del entorno del órgano hacia las células cancerígenas, y por tanto puede utilizarse como vía para determinar los parámetros ξ_{mic} y ψ_{mic} .

Como se expuso en la sección 3.5.3, la elección de los parámetros de ajuste η_{mig} y K_{mig} permite representar la aparición de células migratorias adecuadamente. En [20] el valor de esta probabilidad de aparición de células migratorias se establece como un valor constante igual a 0.05 en toda la simulación para obtener ramas invasivas poco densas, lo cual nos otorga una medida para ajustar nuestra función de probabilidad. Si se desea reproducir un cáncer con un alto nivel migratorio se precisa establecer un valor de probabilidad más alto. En la gráfica 4.5 se muestran las distribuciones de probabilidad de la función $\rho_2(n_i \rightarrow 4)$ (3.70) que describe la aparición de células migratorias tanto en la frontera del tumor como en el interior del mismo para distintos

parámetros. Estas gráficas muestran que a medida que avanza el tiempo la probabilidad de que surjan células migratorias se ve en aumento, tal y como ocurre con el proceso de acumulación de mutaciones. Mientras mayor es la cantidad de errores en el código genético mayor es la agresividad de las células cancerígenas, tomando la consideración de que las células migratorias presentan una peligrosidad mayor que las células que permanecen adheridas al tumor.

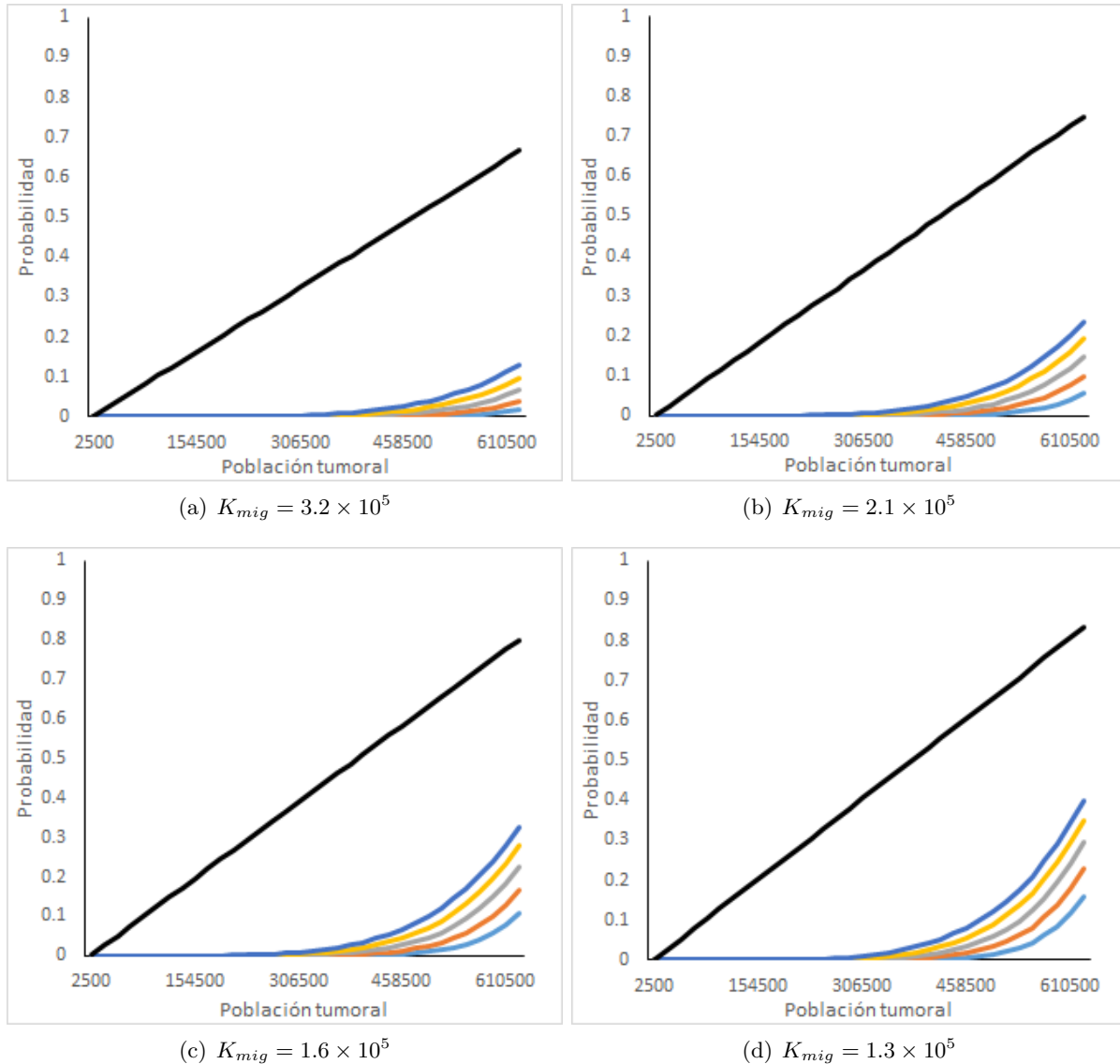


Figura 4.5: Distribuciones de probabilidad de la función $\rho_2(l \rightarrow 4)$ que describe la aparición de células migratorias. (a,b,c,d) En azul claro $\eta_{mig} = 0.1$; en naranja $\eta_{mig} = 0.125$; en gris $\eta_{mig} = 0.15$; en amarillo $\eta_{mig} = 0.175$; en azul oscuro $\eta_{mig} = 0.2$; y en negro $\eta_{mig} = 1$.

El parámetro de ajuste η'_{mig} de la regla que determina la muerte de una célula migratoria durante su avance por el estroma posee un funcionamiento similar a η_{mig} . En la gráfica 4.6 se muestran las distribuciones de probabilidad de la función $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ (3.77) que describe la muerte de células migratorias en su avance por el estroma. En estas gráficas se muestra que una célula migratoria a medida que permanece una mayor cantidad de tiempo en el estroma aumenta la probabilidad de que termine su existencia debido a su eliminación por parte del sistema

inmunitario o de que ocurra por causas naturales como estrés mecánico, falta de nutrición o por ausencia de señales del entorno.

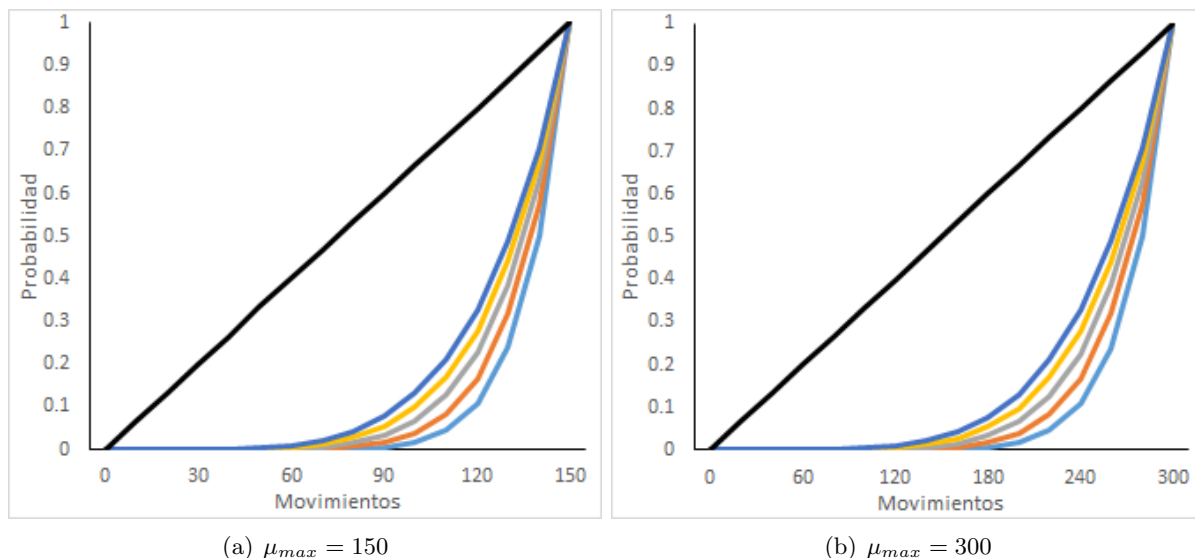


Figura 4.6: Distribuciones de probabilidad de la función $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ que describe la muerte de células migratorias en su avance por el estroma para distintos parámetros. (a,b) En azul claro $\eta'_{mig} = 0.1$; en naranja $\eta'_{mig} = 0.125$; en gris $\eta'_{mig} = 0.15$; en amarillo $\eta'_{mig} = 0.175$; en azul oscuro $\eta'_{mig} = 0.2$; y en verde $\eta'_{mig} = 1$.

4.4. Escala de la simulación

En las secciones anteriores se ha descrito los procedimientos y análisis que se llevan a cabo para obtener los parámetros del modelo necesarios para su ejecución. Estos parámetros se corresponden con una simulación en escala real, donde una célula en la simulación equivale a una célula en vida real. Una simulación de estas dimensiones puede tomar un lapso de tiempo enorme en concluir, haciendo que tareas como la obtención de datos estadísticos y validación del modelo presenten dificultades. Por tanto se opta por escalar los parámetros del modelo según el tamaño de una celda del autómata. En la escala real, o escala 1 : 1, una celda del autómata posee dimensiones $[0, 3.5 \times 10^{-2}]mm \times [0, 3.5 \times 10^{-2}]mm$ correspondientes con el tamaño aproximado que posee una célula cancerígena de un carcinoma ductal infiltrante como se mostró en la sección 4.1. La idea central es multiplicar el tamaño de las celdas del autómata por un valor de escala entero haciendo que cada celda del autómata contenga una cantidad variable de células reales, e.g. si se utiliza la escala 1 : 2 las dimensiones de una celda del autómata son $[0, 7.0 \times 10^{-2}]mm \times [0, 7.0 \times 10^{-2}]mm$ correspondientes con 4 células reales. De esta forma el comportamiento de las células reales contenidas en una misma celda se determina mediante una única aplicación de las reglas del autómata, reduciendo la cantidad de cálculos requeridos.

Este procedimiento trae un problema relacionado con la representación de procesos como el crecimiento tumoral o la migración cancerígena. El máximo incremento posible de la población de un tumor de un instante de tiempo n a un instante $n + 1$ lo constituyen las células normales vecinas a la frontera del propio tumor. Dado que la influencia del estado de una célula en sus vecinas está limitada por el radio de la configuración de vecindad $R = \sqrt{2}$, como se expuso en la

sección 3.3.1, solo las células normales que se sitúen a una distancia menor o igual a R pueden ser desplazadas por el crecimiento tumoral. Esto se traduce en que un tumor representado por el autómata puede incrementar su radio desde su centroide hasta la frontera exactamente la misma medida que posee una celda del mismo. Si se utiliza la escala 1 : 1 en un lapso de 24 horas el tumor puede incrementar cualquiera de sus radios en la medida de una celda, que en este caso se corresponde con la medida de una célula real, es decir $3.5 \times 10^{-2}mm$. Pero en una escala mayor las celdas del autómata poseen medidas mayores por lo que contienen una mayor cantidad de células reales. Para lograr que los incrementos en el radio tumoral sean los correctos se debe incrementar el lapso de tiempo que ocurre entre instantes de tiempo y modificar adecuadamente los valores de r y Δt . En la figura 4.7 se muestran ejemplos de varias escalas y el lapso de tiempo que se debe tomar para una representación adecuada. Se puede inferir que el lapso de tiempo se debe escalar la misma magnitud que las dimensiones de una celda del autómata, e.g. si se utiliza la escala 1 : 2 es necesario que el tiempo transcurrido entre los instantes n y $n + 1$ sea equivalente a 48 horas que es el tiempo mínimo necesario para que una celda del autómata sea ocupada por el tumor. Se asume que una celda del autómata cuyo estado se corresponda con el de un tumor (estado 3) o el de una micrometástasis (estado 4) se encuentra totalmente ocupado por células de esos tipos. Nótese que este análisis no posee contradicciones con lo expresado en la sección 3.5.2 sobre el sesgo direccional del crecimiento tumoral basado en la velocidad de expansión.

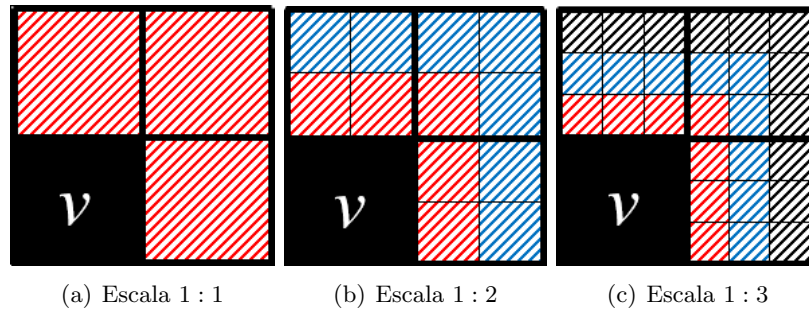


Figura 4.7: Representación de distintas escalas del autómata celular y de los lapsos de tiempo necesarios para que un tumor se expanda satisfactoriamente a través del espacio mostrado. La celda v representa una célula tumoral que intenta expandirse a las celdas restantes. Las áreas sombreadas muestran el tiempo mínimo necesario para que el tumor ocupe dichas células según la escala utilizada. El color rojo se corresponde con 24 horas, el color azul con 48 horas y el negro con 72 horas. (a) Las dimensiones de una celda del autómata equivalen al de una célula cancerígena $3.5 \times 10^{-2}mm$. (b) Las dimensiones de una celda del autómata es el doble de una célula cancerígena $7.0 \times 10^{-2}mm$ por lo que cada celda contiene 4 células. (c) Las dimensiones de una celda del autómata es el triple de una célula cancerígena $1.05 \times 10^{-1}mm$ por lo que cada celda contiene 9 células.

El análisis seguido para el crecimiento tumoral se puede realizar de igual forma con la migración, obteniéndose la misma conclusión. En la sección 4.3 se expuso que una célula migratoria puede desplazarse aproximadamente $3.9 \times 10^{-2}mm$ en 24 horas, que se corresponde con una celda del autómata en la escala real. Si utilizamos un tamaño mayor para las celdas del autómata una célula migratoria deberá tomarle más tiempo para avanzar desde una celda hacia la siguiente. Luego el lapso de tiempo transcurrido entre los instantes de tiempo n y $n + 1$ debe aumentar para reproducir de forma adecuada dicho movimiento.

El otro problema que presenta el uso de escalas gira en torno a las cantidades de células

<i>Parámetros</i>		<i>Escalas</i>		
		1 : 1	1 : 2	1 : 3
<i>Dimensiones del espacio</i>	s_x	3000	1500	1000
	s_y	1500	750	500
<i>Tiempo entre generaciones en horas</i>		24	48	72
<i>Células contenidas en una celda</i>		1	4	9
<i>Población inicial avascular</i>	P_0^a	1	1	1
<i>Capacidad de carga avascular o población inicial vascular</i>	$K_a(\text{mín})$	6.25×10^2	1.563×10^2	6.944×10^1
	$K_a(\text{máx})$	4.444×10^3	1.111×10^3	4.938×10^2
	$K_a(\text{med})$	2.535×10^3	4.592×10^2	2.222×10^2
<i>Capacidad de carga vascular</i>	$K_v(\text{mín})$	2.5×10^5	6.25×10^4	2.778×10^4
	$K_v(\text{máx})$	1.0×10^6	2.5×10^5	1.111×10^5
	$K_v(\text{med})$	6.25×10^5	1.276×10^5	5.556×10^4
<i>Movimientos tentativos</i>	μ_{mig}	1	1	1
<i>Distancia máxima de la migración</i>	μ_{max}	165	84	55

Cuadro 4.7: Escalas consideradas para su utilización en el autómata celular. Se muestran varios parámetros del modelo corregidos para dichas escalas.

cancerígenas que penetran el torrente sanguíneo, ya sea como la culminación de la migración o que esta penetración ocurra desde el interior del propio tumor. En escala real la migración y la penetración del torrente sanguíneo desde los capilares del tumor se lleva a cabo por células individuales, pero si se utiliza una escala se establece que el comportamiento de varias células se determina mediante la aplicación de una misma regla. Para el crecimiento tumoral se asume que la cantidad de células contenidas en una celda del autómata se corresponde con la cantidad máxima que puede contener. Esta suposición se sostiene en el hecho que el interior del tumor continúa desarrollándose cubriendo los espacios existentes. Con respecto a las células migratorias se asigna un valor entero aleatorio perteneciente al intervalo $[1, max]$ a cada célula que surge de este tipo, correspondiente con la cantidad de células contenidas en dicha celda del autómata, donde max es la máxima cantidad de células que puede contener una celda, e.g en la escala 1 : 2 el valor de $max = 4$. Este mecanismo se implementa de forma similar en el algoritmo encargado de reproducir la intravasación desde el interior del tumor de células migratorias. En el cuadro 4.7 se muestran varios parámetros del modelo de autómatas que se han obtenido en las secciones anteriores corregidos para su utilización con las escalas consideradas. Después de sucesivas pruebas se descarta la posibilidad de utilizar las escalas 1 : 1 y 1 : 2 debido a la carga computacional que presentan.

Capítulo 5

Resultados computacionales

Los parámetros obtenidos en la sección anterior 4 permiten ejecutar el autómata celular concebido para la reproducción del ciclo vital del cáncer. Los resultados que se presentan en esta sección se obtuvieron promediando los datos provenientes de la ejecución de varias simulaciones del autómata, preferiblemente un mínimo de 30 simulaciones. En esta tarea se utilizó un ordenador personal de gama baja-media con un procesador Intel Core i3 compuesto por 4 núcleos a una frecuencia de reloj de 2.2 GHz y 8 GB de memoria de acceso aleatorio (*RAM*). Se procede explorando en las secciones correspondientes 5.1–5.8 los distintos comportamientos y etapas que presenta el cáncer, presentando los parámetros del modelo utilizados, la influencia de la variación de los mismos y las similitudes con los datos provenientes de otras investigaciones citadas respectivamente. En la sección 4.4 se expuso que la escala utilizada en la ejecución del autómata es $1 : 3$. En cuanto a la asignación de los estados iniciales se utiliza el esquema I para el órgano primario correspondiente con la mama, y el esquema III para el órgano secundario correspondiente con los huesos como se mostró en la sección 4.2, que en el caso del carcinoma ductal infiltrante constituye el destino más frecuente de las metástasis. Partimos mostrando los parámetros de la construcción de la red, de la asignación de estados iniciales y de las regiones y vectores de nutrientes en el cuadro 5.1.

<i>Red</i>	$s_x = 1000; s_y = 500; s_o = 500; p = 0.01.$
<i>Estados</i>	Para el órgano primario correspondiente con la mama – Esquema I: $o_l = 250, o_e = 1, o_s = 249, v_x^t = 250, v_y^t = 250$. Para el órgano secundario correspondiente con los huesos – Esquema III: $o_s = 500$.
<i>Nutrientes</i>	Para el órgano primario – $R_1 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 500) \wedge (0 \leq v_y < 276)\}$, $B_{01} = \{\nu_{((0,0),(0,1))}\}$, $R_2 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 500) \wedge (276 \leq v_y < 500)\}$. Para el órgano secundario – $R_3 = \{v \mid v \in V(G) : (500 \leq v_x < 1000) \wedge (0 \leq v_y < 500)\}$.

Cuadro 5.1: Valores de los parámetros de construcción de la red, de la asignación de estados iniciales y de las regiones y vectores de nutrientes. Se utiliza la escala $1 : 3$ donde el tiempo transcurrido entre las generaciones del autómata n y $n + 1$ se corresponde a 72 horas y cada celda del autómata contiene 9 células reales.

5.1. Crecimiento avascular

El primer conjunto de parámetros de la ley de crecimiento logística, mostrada en las expresiones (3.39a) y (3.39b), describen el desarrollo de un tumor avascular de crecimiento rápido. Para ello se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas,

promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios avasculares $R_a \in [0.5, 1]mm$ y una probabilidad máxima avascular $\rho_{max}^a = 1$ como se muestran en el cuadro 5.2. Los resultados provenientes de las simulaciones con los parámetros del cuadro 5.2 se muestran en las gráficas 5.1. El análisis de los resultados presentados se lleva a cabo en la sección 5.3.

<i>Mínimo</i>	$P_0^a = 1, K_a = 6.944 \times 10^1, r_a = 5.797 \times 10^{-2}, \Delta t = 1.693 \times 10^1, n_a = 9$, generaciones del autómatas: 10 (30 días).
<i>Promedio</i>	$P_0^a = 1, K_a = 2.222 \times 10^2, r_a = 1.802 \times 10^{-2}, \Delta t = 2.996 \times 10^1, n_a = 20$, generaciones del autómatas: 21 (63 días).
<i>Máximo</i>	$P_0^a = 1, K_a = 4.938 \times 10^2, r_a = 8.097 \times 10^{-3}, \Delta t = 4.558 \times 10^1, n_a = 34$, generaciones del autómatas: 35 (105 días).

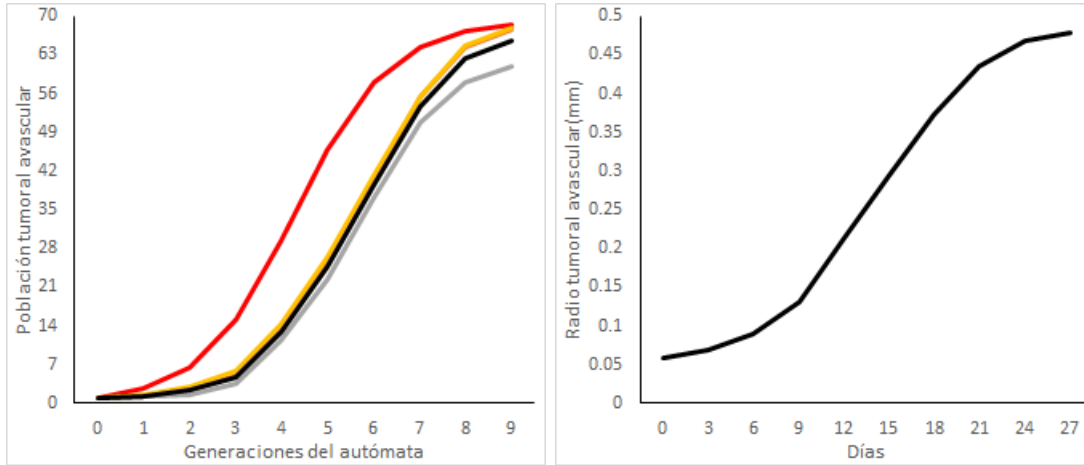
Cuadro 5.2: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular.

Con el objetivo de establecer comparaciones se determina un conjunto de parámetros del modelo de crecimiento logístico que describen el desarrollo de un tumor avascular de crecimiento lento. Para ello se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas, promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios avasculares $R_a \in [0.5, 1]mm$ y una probabilidad máxima avascular $\rho_{max}^a = 0.1$ como se muestra en el cuadro 5.3. El modelo puede reproducir tumores que toman mucho más tiempo para su desarrollo pero se considera adecuado mostrar el crecimiento para la anterior probabilidad máxima $\rho_{max}^a = 0.1$ para establecer dichas comparaciones; e.g. tumores con una probabilidad máxima menor como $\rho_{max}^a = 0.01$. Los resultados provenientes de las simulaciones con los parámetros del cuadro 5.3 se muestran en las gráficas 5.2. El análisis de los resultados presentados se lleva a cabo en la sección 5.3.

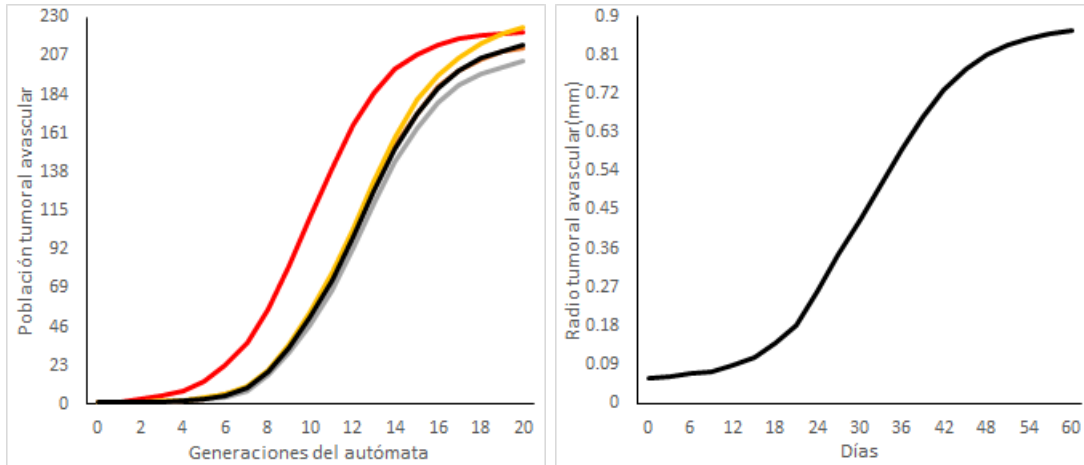
<i>Mínimo</i>	$P_0^a = 1, K_a = 6.944 \times 10^1, r_a = 5.797 \times 10^{-3}, \Delta t = 2.854 \times 10^1, n_a = 51$, generaciones del autómatas: 52 (156 días).
<i>Promedio</i>	$P_0^a = 1, K_a = 2.222 \times 10^2, r_a = 1.802 \times 10^{-3}, \Delta t = 5.497 \times 10^1, n_a = 109$, generaciones del autómatas: 110 (330 días).
<i>Máximo</i>	$P_0^a = 1, K_a = 4.938 \times 10^2, r_a = 8.097 \times 10^{-4}, \Delta t = 8.604 \times 10^1, n_a = 178$, generaciones del autómatas: 179 (537 días).

Cuadro 5.3: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento durante la etapa avascular.

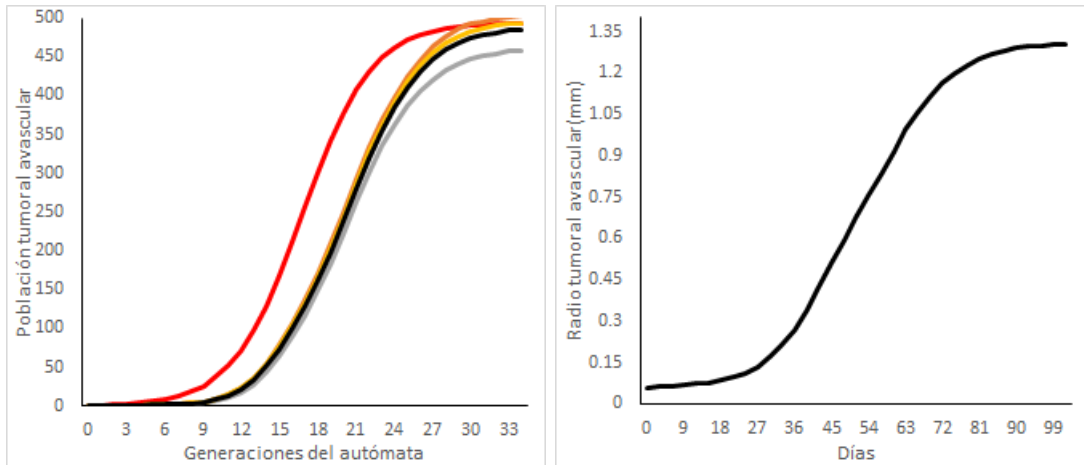
En la figura 5.3 se muestran las visualizaciones de una de las simulaciones del autómatas de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular. Al tratarse de un carcinoma que constituye un tipo de cáncer que surge en el epitelio (en naranja) se puede apreciar que comienza su desarrollo en esta capa de tejido. Se puede apreciar, además, la adecuada aplicación de la regla del crecimiento tumoral definida en la sección 3.5.2 que establece que durante la etapa avascular un tumor primario no puede penetrar la membrana basal e invadir el estroma (en gris). En ninguna de las imágenes se evidencia esta invasión. La influencia de los vectores de concentración de nutrientes definen la dirección de la expansión tumoral (en negro) que se mantiene paralela al epitelio y avanza de forma limitada hacia el lumen (en blanco). La invasión del estroma tiene lugar durante la etapa vascular del tumor primario y durante las etapas avascular y vascular en tumores secundarios.



(a) Crecimiento mínimo $K_a = 6.944 \times 10^1$

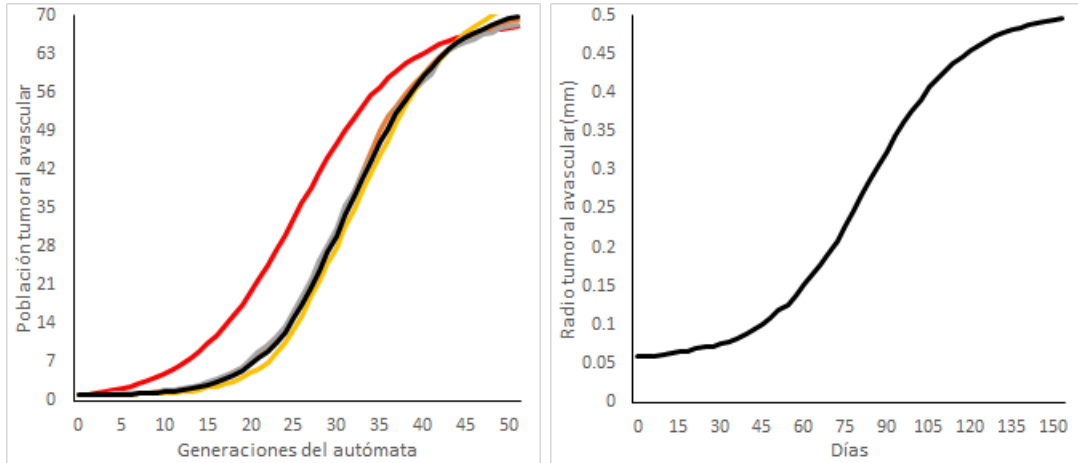


(b) Crecimiento promedio $K_a = 2.222 \times 10^2$

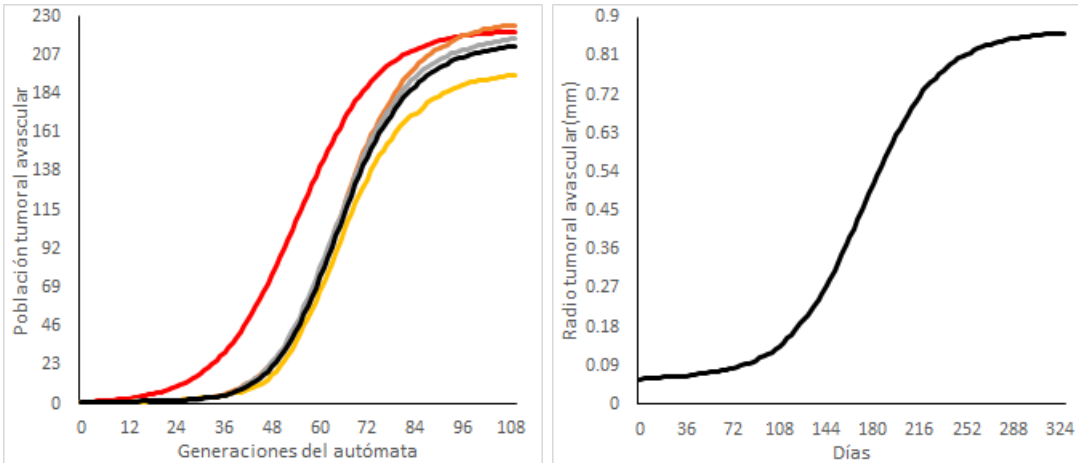


(c) Crecimiento máximo $K_a = 4.938 \times 10^2$

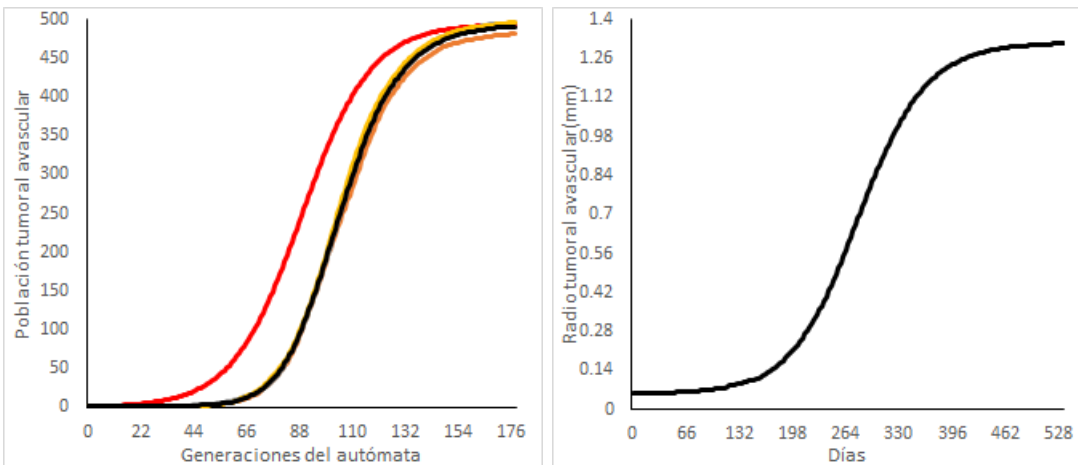
Figura 5.1: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con $\rho_{max}^a = 1$ durante la etapa avascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.2. (a,b,c-izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómeta. (a,b,c-derecha) En negro los promedios del radio tumoral.



(a) Crecimiento mínimo $K_a = 6.944 \times 10^1$



(b) Crecimiento promedio $K_a = 2.222 \times 10^2$



(c) Crecimiento máximo $K_a = 4.938 \times 10^2$

Figura 5.2: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con $\rho_{max}^a = 0.1$ durante la etapa avascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.3. (a,b,c-izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómeta. (a,b,c-derecha) En negro los promedios del radio tumoral.



Figura 5.3: Visualizaciones de una simulación del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa avascular. Las generaciones del autómata mostradas se obtienen mediante los parámetros correspondientes con la capacidad de carga promedio (cuadro 5.2). El área mostrada posee dimensiones $[0, 10.5]mm \times [0, 10.5]mm$.

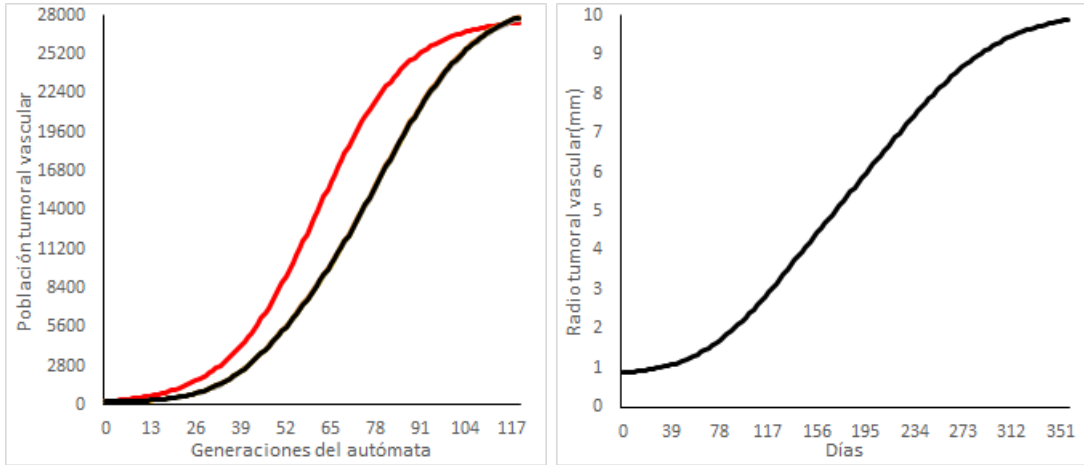
5.2. Crecimiento vascular

Este conjunto de parámetros de la ley de crecimiento logística describen el desarrollo de un tumor vascular de crecimiento rápido. Para ello se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas, promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios vasculares $R_v \in [10, 15]mm$ y una probabilidad máxima vascular $\rho_{max}^v = 1$ como se muestra en el cuadro 5.4. La población inicial utilizada es la capacidad de carga avascular promedio, es decir, $P_0^v = K_a = 2.222 \times 10^2$. Los resultados provenientes de las simulaciones con los parámetros del cuadro 5.4 se muestran en las gráficas 5.4. El análisis de los resultados presentados se lleva a cabo en la sección 5.3.

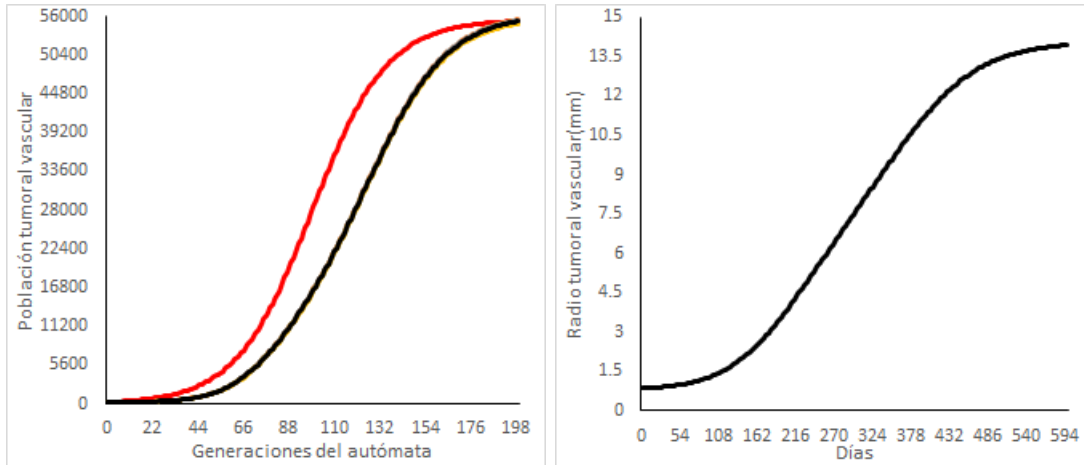
<i>Mínimo</i>	$P_0^v = 2.222 \times 10^2$, $K_v = 2.778 \times 10^4$, $r_v = 1.44 \times 10^{-4}$, $\Delta t = 5.401 \times 10^2$, generaciones del autómata: 121 (363 días).
<i>Promedio</i>	$P_0^v = 2.222 \times 10^2$, $K_v = 5.556 \times 10^4$, $r_v = 7.199 \times 10^{-5}$, $\Delta t = 7.665 \times 10^2$, generaciones del autómata: 201 (603 días).
<i>Máximo</i>	$P_0^v = 2.222 \times 10^2$, $K_v = 1.111 \times 10^5$, $r_v = 3.6 \times 10^{-5}$, $\Delta t = 1.079 \times 10^3$, generaciones del autómata: 321 (963 días).

Cuadro 5.4: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa vascular.

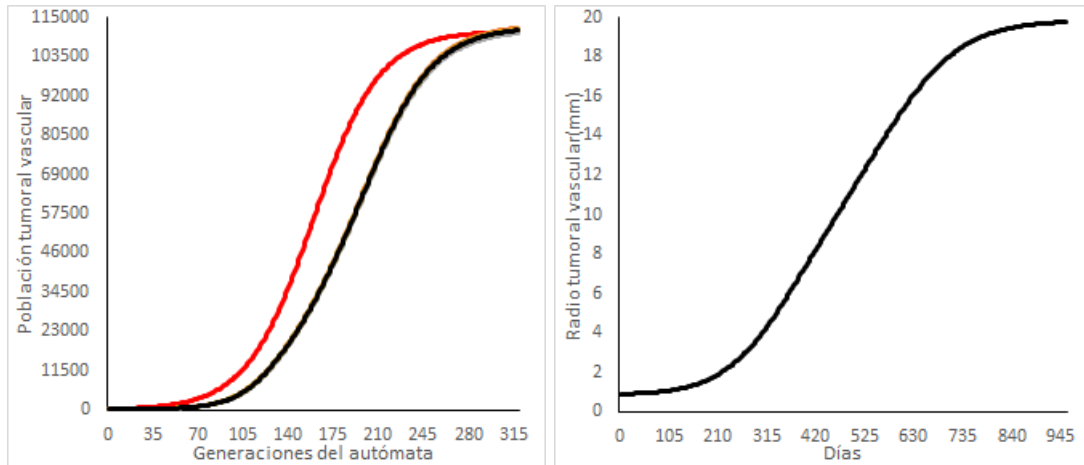
Con el objetivo de establecer comparaciones se determina un conjunto de parámetros del



(a) Crecimiento mínimo $K_v = 2.778 \times 10^4$

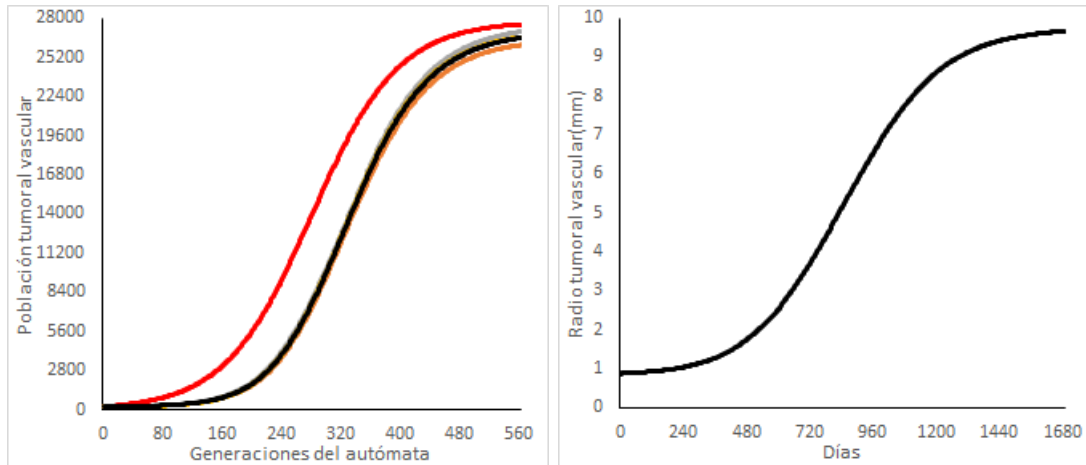


(b) Crecimiento promedio $K_v = 5.556 \times 10^4$

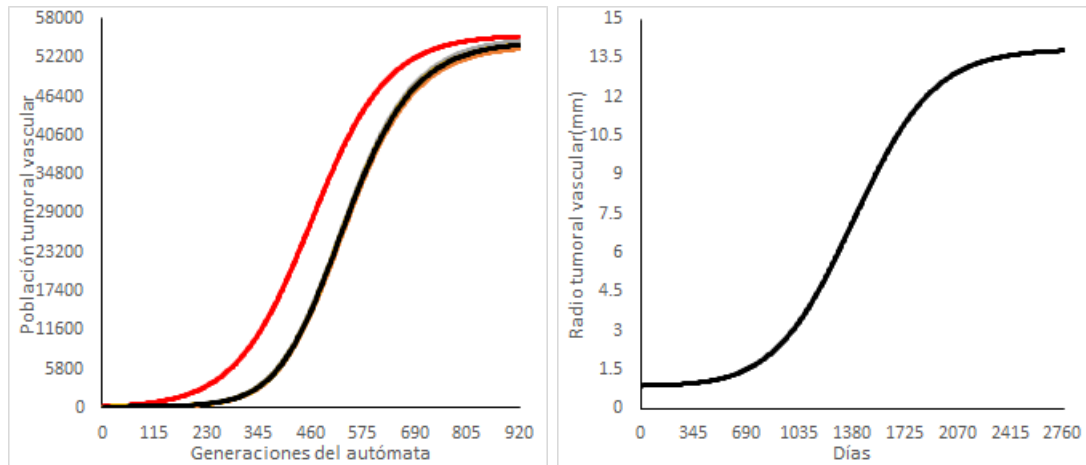


(c) Crecimiento máximo $K_v = 1.111 \times 10^5$

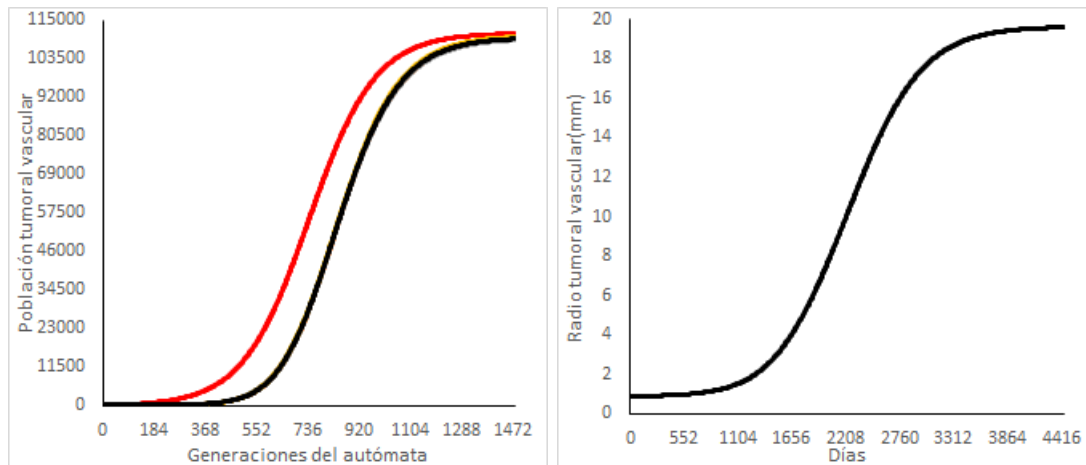
Figura 5.4: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido con $\rho_{max}^v = 1$ durante la etapa vascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.4. (a,b,c-izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómata. (a,b,c-derecha) En negro los promedios del radio tumoral.



(a) Crecimiento mínimo $K_v = 2.778 \times 10^4$



(b) Crecimiento promedio $K_v = 5.556 \times 10^4$



(c) Crecimiento máximo $K_v = 1.111 \times 10^5$

Figura 5.5: Población y radios de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con $\rho_{max}^v = 0.1$ durante la etapa vascular. El resto de parámetros se muestran en el cuadro 5.5. (a,b,c-izquierda) En rojo los valores obtenidos de la solución de la ley de crecimiento logístico, en negro los promedios de la población tumoral y el resto de curvas son varias simulaciones del autómatá. (a,b,c-derecha) En negro los promedios del radio tumoral.

modelo de crecimiento logístico que describen el desarrollo de un tumor vascular de crecimiento lento. Para ello se utilizan los valores de la población inicial y de las capacidades de carga mínimas, promedio y máximas correspondientes con el intervalo de radios vasculares $R_v \in [10, 15]mm$ y una probabilidad máxima avascular $\rho_{max}^v = 0.1$ como se muestra en el cuadro 5.5. El modelo puede reproducir tumores que toman mucho más tiempo para su desarrollo pero se considera adecuado mostrar el crecimiento para la anterior probabilidad máxima $\rho_{max}^v = 0.1$ para establecer dichas comparaciones; e.g. tumores con una probabilidad máxima menor como $\rho_{max}^v = 0.01$. Los resultados provenientes de las simulaciones con los parámetros del cuadro 5.5 se muestran en las gráficas 5.5. El análisis de los resultados presentados se lleva a cabo en la sección 5.3.

<i>Mínimo</i>	$P_0^v = 2.222 \times 10^2$, $K_v = 2.778 \times 10^4$, $r_v = 1.44 \times 10^{-5}$, $\Delta t = 1.187 \times 10^3$, generaciones del autómata: 565 (1695 días).
<i>Promedio</i>	$P_0^v = 2.222 \times 10^2$, $K_v = 5.556 \times 10^4$, $r_v = 7.199 \times 10^{-6}$, $\Delta t = 1.659 \times 10^3$, generaciones del autómata: 925 (2775 días).
<i>Máximo</i>	$P_0^v = 2.222 \times 10^2$, $K_v = 1.111 \times 10^5$, $r_v = 8.097 \times 10^{-3}$, $\Delta t = 4.558 \times 10^1$, generaciones del autómata: 1481 (4443 días).

Cuadro 5.5: Parámetros del desarrollo de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento durante la etapa vascular.

En la figura 5.6 se muestran las visualizaciones de una de las simulaciones del autómata de un tumor vascular de crecimiento rápido. En estas visualizaciones no se muestran poblaciones de células migratorias ni de micrometástasis porque estas reglas no fueron evaluadas durante estas simulaciones con el objetivo de mostrar solamente el crecimiento vascular del tumor. Se puede apreciar un aumento considerable de la población tumoral, así como la invasión del estroma que avanza progresivamente a medida que avanza su desarrollo. En las gráficas para el crecimiento vascular no es posible apreciar correctamente las curvas correspondientes con varias simulaciones del autómata pues son en extremo cercanas a la curva que representa el promedio.

5.3. Validación del crecimiento tumoral

Como se pudo apreciar en los datos obtenidos de la simulación del crecimiento tumoral durante las etapas avascular y vascular la curva descrita por la utilización de la ecuación de crecimiento logística posee la forma característica de S [6] presente en otros modelos de la literatura que utilizan otras ecuaciones de crecimiento como Gompertz [5, 16, 17, 20], en las que el crecimiento se divide en tres etapas representativas: una fase inicial pasiva, una fase intermedia de crecimiento exponencial y una fase final de ralentización. Estas tres etapas se evidencian claramente en las gráficas 5.1, 5.2, 5.4 y 5.5 provenientes de las simulaciones computacionales del modelo. Las ejecuciones del autómata celular reproducen el crecimiento logístico con diferencias causadas principalmente por la naturaleza desigual de ambos modelos. Las causas que se listan a continuación se aplican a las diferencias entre la ley de crecimiento logístico y el modelo de autómatas celulares concebido tanto durante la etapa avascular como durante la vascular: la influencia de los vectores de concentración ($\beta_{tum}(v, l)$), la influencia de la velocidad de expansión ($\gamma_{tum}(v, N(v, l))$) y el error de aproximación proveniente del uso de la escala 1 : 3.

Durante la realización de las simulaciones computacionales se comprobó que el modelo devuelve valores biológicamente realistas, tanto en el tiempo como en las cantidades de células cancerígenas presentes en ambas etapas del crecimiento. En cuanto al tiempo el 50% de los casos de carcinomas se consideran tumores de crecimiento rápido y se desarrollan en un lapso de

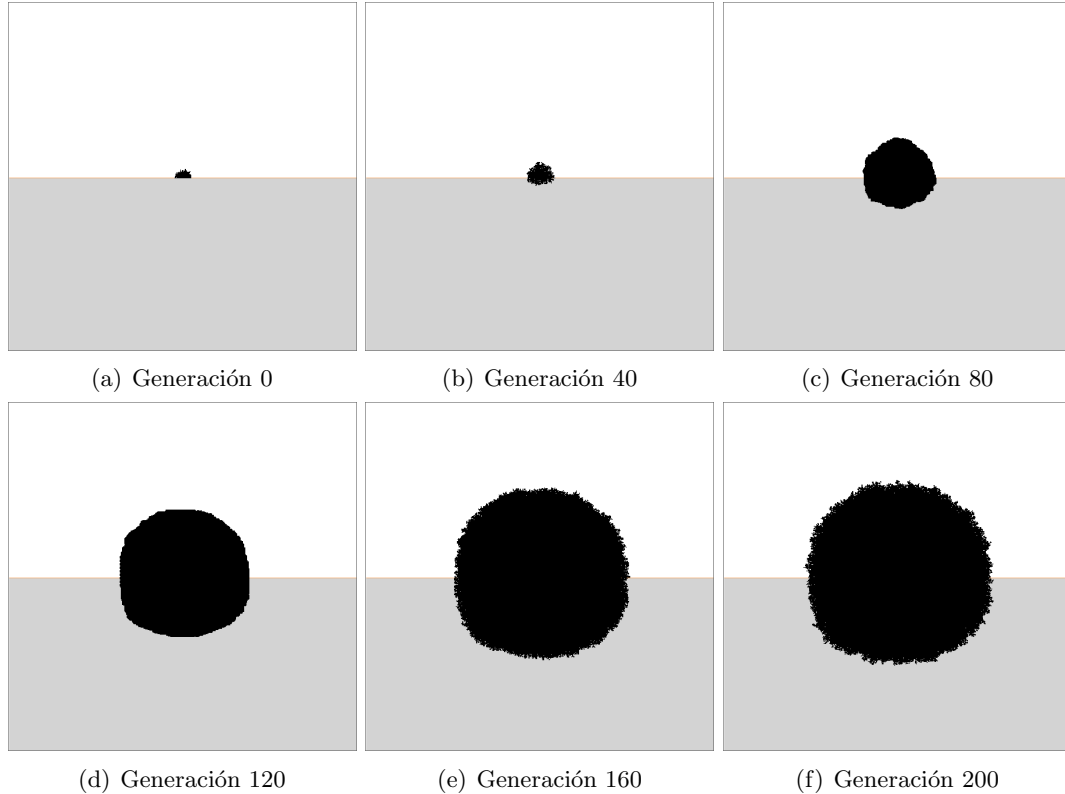


Figura 5.6: Visualizaciones de una simulación del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento rápido durante la etapa vascular. Las generaciones del autómata mostradas se obtienen mediante los parámetros correspondientes con la capacidad de carga promedio (cuadro 5.4) y se toman relativas al inicio de dicha etapa. El área mostrada posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.

1–2 años, el 33% de los casos se consideran tumores de crecimiento intermedio y se desarrollan en un lapso de 2–5 años, y cerca del 17% de los casos se consideran tumores de crecimiento lento desarrollándose todo el ciclo tumoral en un lapso mayor de 5 años prácticamente sin límite de tiempo [52, 53, 54]. Los casos extremos mostrados anteriormente para ambas etapas demuestran que el modelo es capaz de reconstruir el desarrollo tumoral para un período de tiempo arbitrario; e.g. si se desea reproducir el desarrollo de un tumor de crecimiento rápido se pueden combinar los parámetros de ambas etapas para este tipo de tumores obteniéndose todo el ciclo vital tumoral en un lapso de 27 días para la etapa avascular y 423 días para la etapa vascular. Este lapso de tiempo coincide con un período de un año entrando en la categoría de carcinoma de crecimiento rápido como se expuso al comienzo de este párrafo.

En cuanto a los radios y las poblaciones se puede apreciar que se obtienen los valores establecidos con anterioridad en la sección 4.1, con un crecimiento avascular variable entre $0.5mm$ y $1mm$, y un crecimiento vascular variable entre $10mm$ y $15mm$ como se aprecia en las gráficas. Las diferencias entre los valores del radio encontrados durante la etapa avascular se deben a las causas listadas al comienzo de la presente sección, principalmente el uso de la escala que provoca una sobreestimación del valor del radio. Como se expuso en la sección 4.4 cuando se utiliza la escala de la simulación se asume que una celda del autómata que posee los estados correspondientes con una célula tumoral o de una micrometástasis se encuentra totalmente ocupada por células de esos tipos. Esto no siempre se cumple para las celdas más externas pertenecientes a

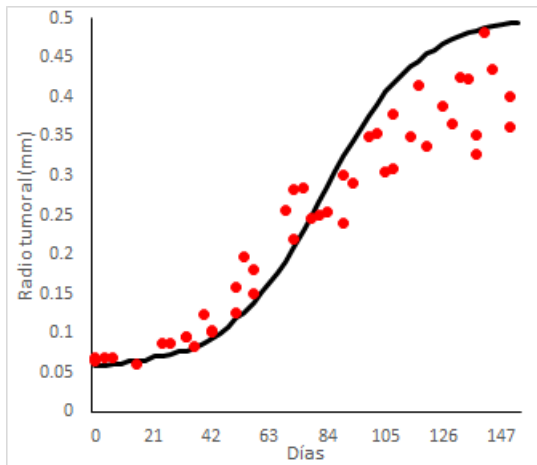
una neoplasia. Por tanto existe una cantidad de células de la neoplasia para las que se están contabilizando una mayor cantidad de células cancerígenas de las que existen en una simulación a escala 1 : 1, lo que constituye el origen de la sobreestimación. En la etapa vascular esta sobreestimación es mucho menor ya que al aumentar los valores de la población el error de aproximación se vuelve inferior. Esta deficiencia debe ser corregida en trabajos futuros. Siguiendo el ejemplo anterior de la reconstrucción del desarrollo tumoral combinando parámetros de ambas etapas es posible obtener valores del radio de $0.5mm$ para la etapa avascular y partiendo de este valor obtener un radio de $10mm$ para la etapa vascular.

Utilizando la información de diversos sitios y trabajos disponibles [45, 55, 50, 56] se extrajeron varios datos de observaciones del desarrollo tumoral en el tiempo utilizando el radio como medio de comparación. Las observaciones que fueron seleccionadas se corresponden con tumores que alcanzaron radios máximos próximos a los mostrados en los casos extremos en tiempos similares. La realización de estas comparaciones es una tarea que no se encuentra libre de errores de aproximación causados principalmente por la suposición de la esfericidad como justificación para el uso del radio como medida de la dimensión del tumor. Si se presenta un caso correspondiente con un tumor vascular se toma como radio inicial $1mm$ y el tiempo se toma relativo al tiempo de las mediciones. Las comparaciones se muestran en las gráficas 5.7.

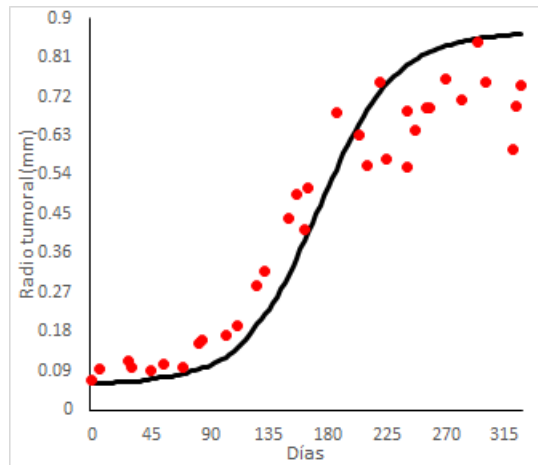
Las diferencias entre las observaciones y los radios mostrados se debe a la variación del tiempo que le toma a un tumor duplicar su volumen. Este valor no es constante y varía en dependencia de numerosos factores como las cantidades de nutrientes, la compresión mecánica del entorno, la presencia de factores de crecimiento entre otras muchas que no pueden representarse en un modelo de crecimiento tan simple como el utilizado en este trabajo [3, 52]. También es posible que entre observaciones el radio tumoral disminuya producto de la acción del sistema inmunitario, comportamiento que nuestro modelo no puede representar por tratarse de un proceso de crecimiento simple. Destaquemos que otros modelos presentes en la literatura presentan los mismos problemas mencionados [5, 16]. Esta conclusión es la esperada, pues constituye un objetivo a conseguir en trabajos futuros. A pesar de los aspectos negativos citados el modelo reproduce con suficiente precisión el crecimiento tumoral. Se aprecia en las gráficas 5.7a, 5.7b y 5.7c el desajuste causado por la sobreestimación del radio durante la etapa avascular.

5.4. Aparición de células migratorias

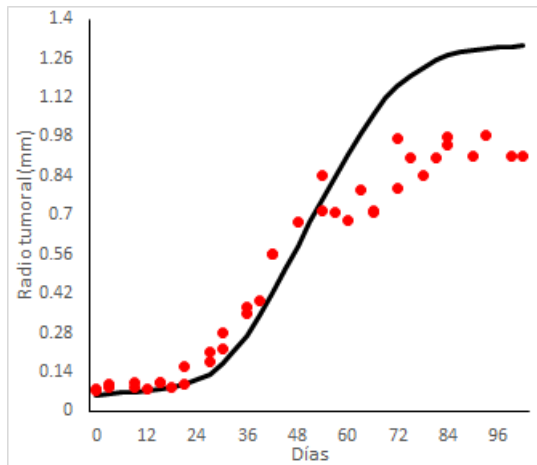
En las secciones anteriores se presentaron diversos grupos de parámetros de la ley de crecimiento logístico para ambas etapas del desarrollo tumoral. Siguiendo la idea de mostrar dos casos extremos reproducidos por el modelo partimos de un tumor primario que presenta una aparición temprana con una tasa de producción de células migratorias alta, me refiero a los parámetros η_{mig} y K_{mig} . Para mostrar estos comportamientos establecemos parámetros base para la propia migración: $\mu_{mig} = 1$, $\mu_{max} = 55$ y $\eta'_{mig} = 0.1$, que serán analizados más adelante, y se utilizan los parámetros de la ley de crecimiento logístico de un tumor de rápido crecimiento para ambas etapas con capacidades de carga promedio. El primer grupo de parámetros se muestran en el cuadro 5.6 con una probabilidad máxima de aparición de 0.1. En cuanto a la cantidad de generaciones del autómata se toman: 20 generaciones de la etapa avascular, 200 generaciones de la etapa vascular y 100 generaciones adicionales para recolectar los datos de la aparición de células migratorias, para un total de 320 generaciones correspondientes con 960 días o 2 años y medio aproximadamente. En la figura 5.8 se aprecian las gráficas correspondientes con la producción de células migratorias y la cantidad de estas células activas por generación. En la figura 5.9 se muestran las visualizaciones del autómata, en las que se han ampliado las células migratorias para una mejor apreciación. Como se puede apreciar en las gráficas se detectaron surgimientos



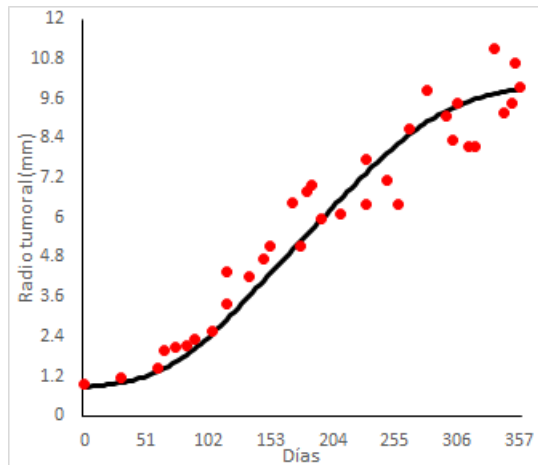
(a) Etapa avascular $r_a \approx 0.5mm$



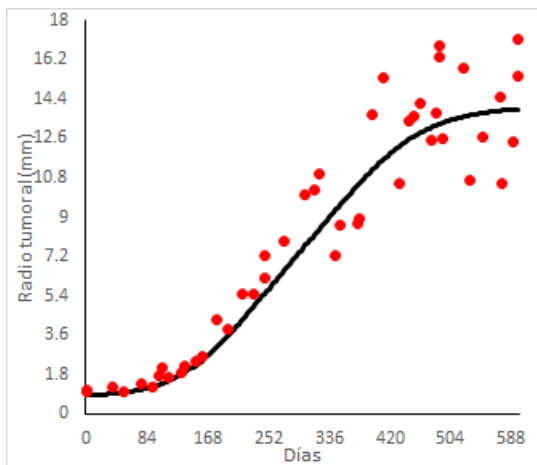
(b) Etapa avascular $r_a \approx 0.75mm$



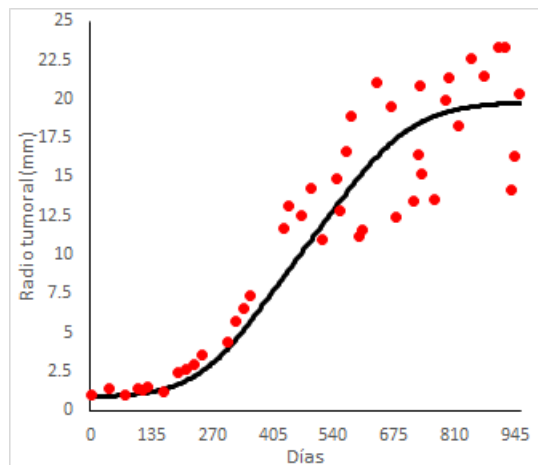
(c) Etapa avascular $r_a \approx 1.0mm$



(d) Etapa vascular $r_v \approx 10mm$



(e) Etapa vascular $r_v \approx 15mm$



(f) Etapa vascular $r_v \approx 20mm$

Figura 5.7: Comparación entre los radios de carcinomas ductales infiltrantes obtenidos de observaciones clínicas [45, 55, 50, 56] y del modelo. En negro se muestra el radio tumoral obtenido del modelo mientras que los puntos se corresponden con observaciones en las que el tumor analizado alcanza valores próximos a los mostrados en los casos extremos en tiempos similares.

de estas células en la generación 23 del autómata aproximadamente, apenas 9 días después de abandonar la etapa avascular.

<i>Migración</i>	Aparición de células migratorias – $\eta_{mig} = 1$, $K_{mig} = 5.0 \times 10^5$, probabilidad de aparición 0.1.
------------------	--

Cuadro 5.6: Parámetros de la regla de la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con alta tasa de producción y aparición temprana.

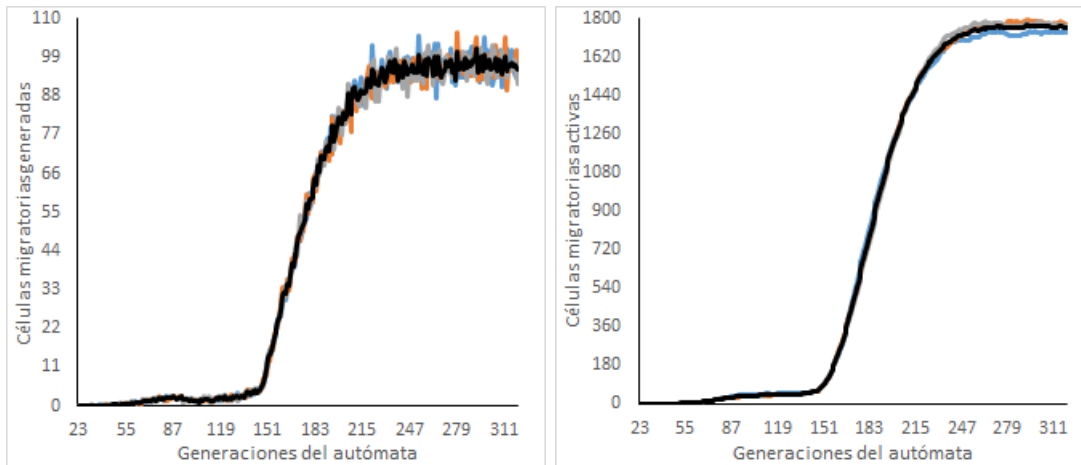
El segundo grupo de parámetros de la aparición de células migratorias se corresponden con un tumor que presenta una baja tasa de producción y aparición tardía de dichas células. En este caso se mantienen las mismas cantidades de generaciones para el autómata al igual que los parámetros para el crecimiento tumoral en ambas etapas: 20 generaciones de la etapa avascular, 200 generaciones de la etapa vascular y 100 generaciones adicionales para recolectar los datos de la aparición de células migratorias. Los parámetros se muestran en el cuadro 5.7 con una probabilidad máxima de aparición de 0.01. En la figura 5.10 se aprecian las gráficas correspondientes con la producción de células migratorias y la cantidad de estas células activas por generación. En la figura 5.11 se muestran las visualizaciones del autómata, en las que se han ampliado las células migratorias (en rojo) para una mejor apreciación. Como se puede apreciar en las gráficas estas células comienzan su aparición aproximadamente en la generación 99 del autómata, 237 días después de abandonar la etapa avascular.

<i>Migración</i>	Aparición de células migratorias – $\eta_{mig} = 0.1$, $K_{mig} = 3.249 \times 10^4$, probabilidad de aparición 0.01.
------------------	---

Cuadro 5.7: Parámetros de la regla de la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una baja tasa de producción y aparición tardía.

5.5. Migración

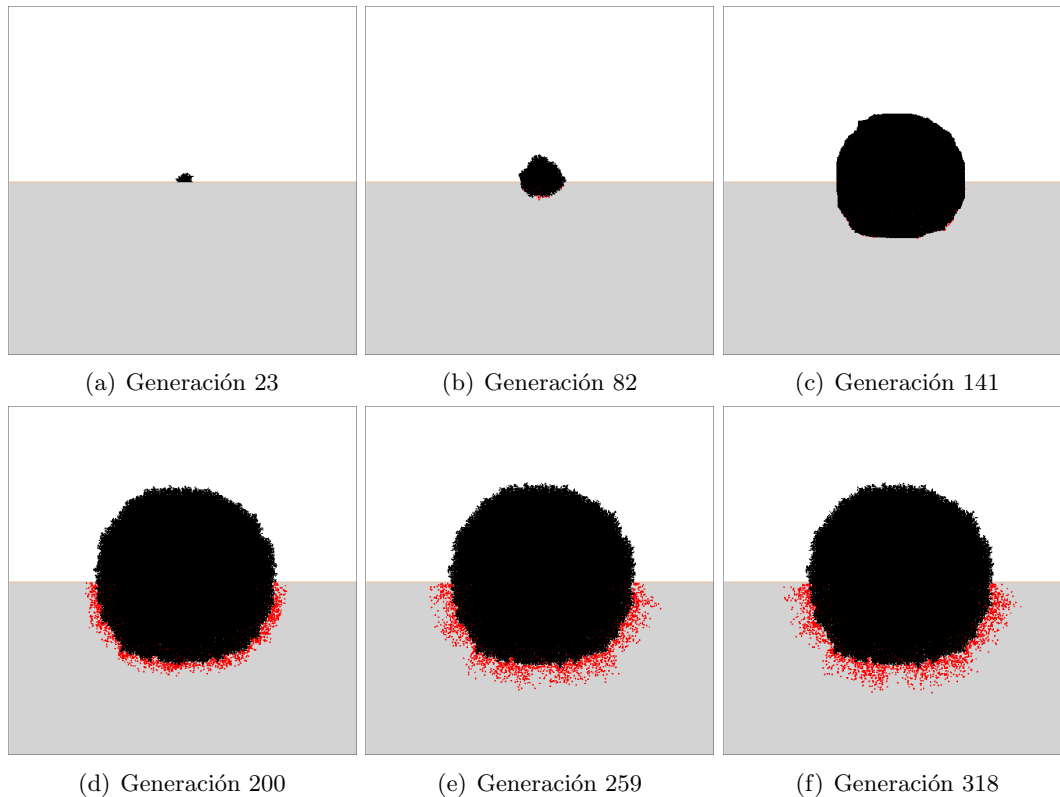
En esta sección se presentan los casos extremos correspondientes con la extensión de la migración, es decir, la distancia que pueden recorrer las células migratorias desde la frontera tumoral hasta un posible punto de intravasación o su muerte celular. Siguiendo la idea de la sección anterior estableceremos valores base para el grupo de parámetros que controla la aparición de células migratorias $\eta_{mig} = 0.5$ y $K_{mig} = 1.929 \times 10^5$ con una probabilidad máxima de aparición de 0.05. En cuanto al crecimiento se utilizan los parámetros correspondientes con un tumor de rápido crecimiento en ambas etapas con capacidades de carga promedio. En la sección 4.3 se expuso que la distancia que puede migrar una célula cancerígena oscila entre $1mm$ y $10mm$, lo que se traduce en un rango de desplazamientos tentativos de $[10, 100]$ ajustado a la escala 1 : 3. Los parámetros η'_{mig} y μ_{mig} se utilizan con sus valores por defecto 0.1 y 1 respectivamente. Se muestran tres casos a diferencia de las secciones anteriores porque el caso promedio es necesario para mostrar la transición de los datos extraídos de este comportamiento. Los parámetros se muestran en el cuadro 5.8. Las gráficas 5.12 muestran los promedios de las cantidades de células contra la cantidad de desplazamientos realizados que culminan en muerte celular o en intravasación. En la figura 5.13 se muestran visualizaciones de la generación 320 para cada caso extremo.



(a) Producción de células migratorias

(b) Cantidad de células migratorias activas

Figura 5.8: Gráficas de la producción y cantidades activas de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una alta tasa de producción y aparición temprana. Estos datos se obtienen utilizando los parámetros mostrados en el cuadro 5.6. (a) Curvas de la cantidad de células migratorias producidas por generación en varias simulaciones del autómata y su promedio (en negro). (b) Curvas de la cantidad de células migratorias activas por generación en varias simulaciones del autómata y su promedio (en negro).

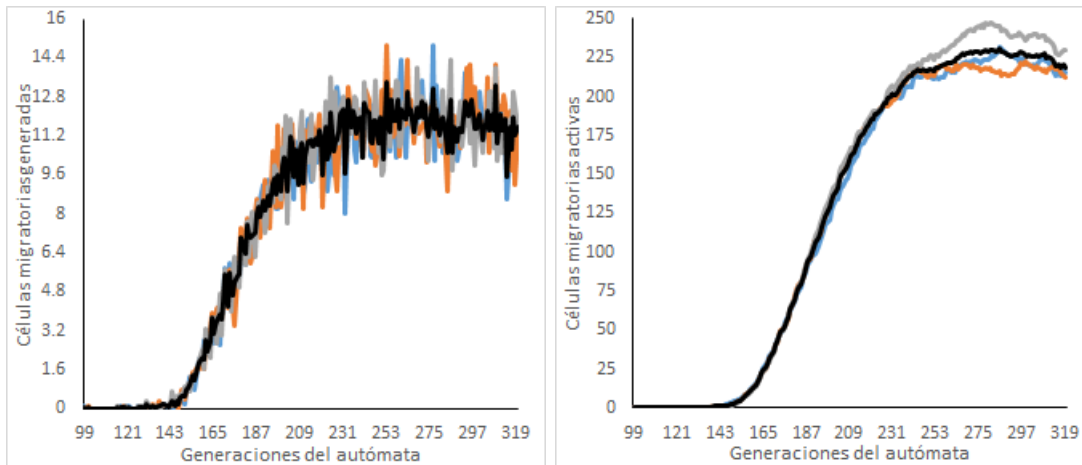


(d) Generación 200

(e) Generación 259

(f) Generación 318

Figura 5.9: Visualizaciones de una simulación del autómata celular donde se aprecia la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con alta tasa de producción y aparición temprana. Las generaciones del autómata fueron obtenidas mediante el uso de los parámetros mostrados en el cuadro 5.6. El área mostrada posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.



(a) Producción de células migratorias

(b) Cantidad de células migratorias activas

Figura 5.10: Gráficas de la aparición y cantidades activas de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una baja tasa de producción y aparición tardía. Estos datos se obtienen utilizando los parámetros mostrados en el cuadro 5.7. (a) Curvas de la cantidad de células migratorias producidas por generación en varias simulaciones del autómata y su promedio (en negro). (b) Curvas de la cantidad de células migratorias activas por generación en varias simulaciones del autómata y su promedio (en negro).

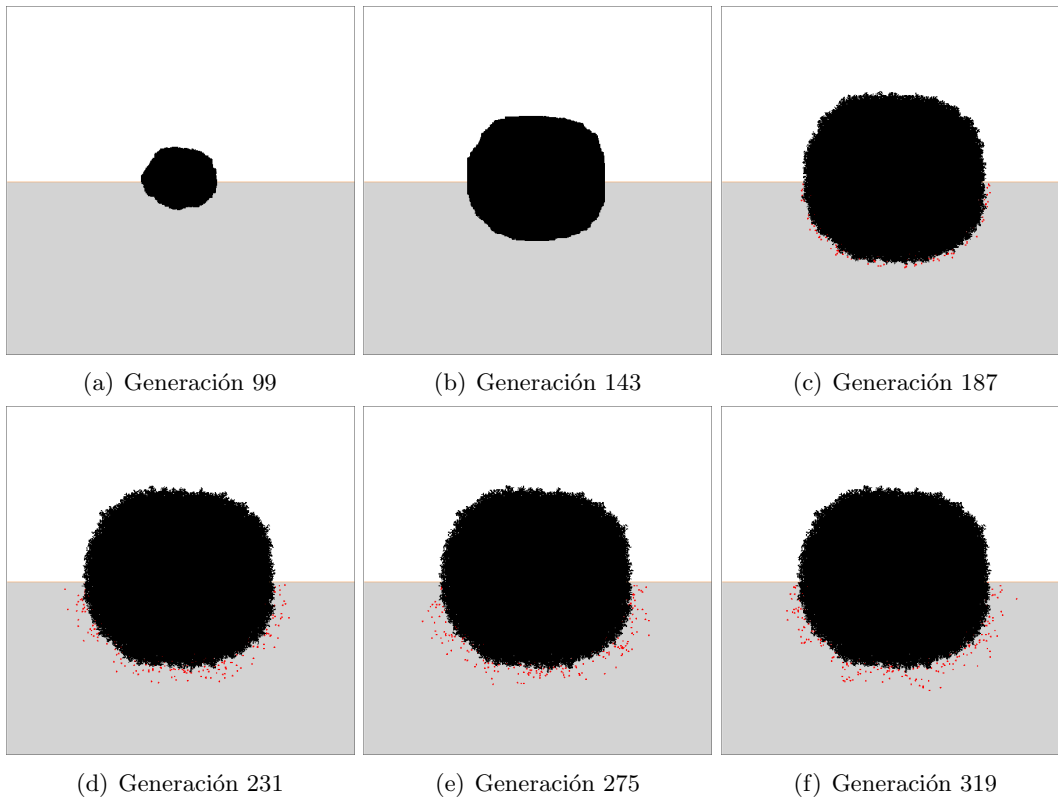
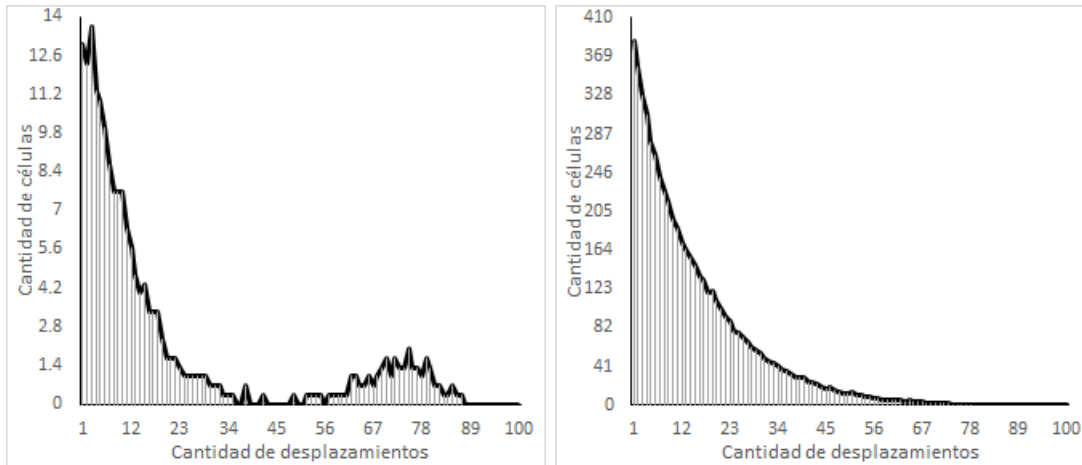
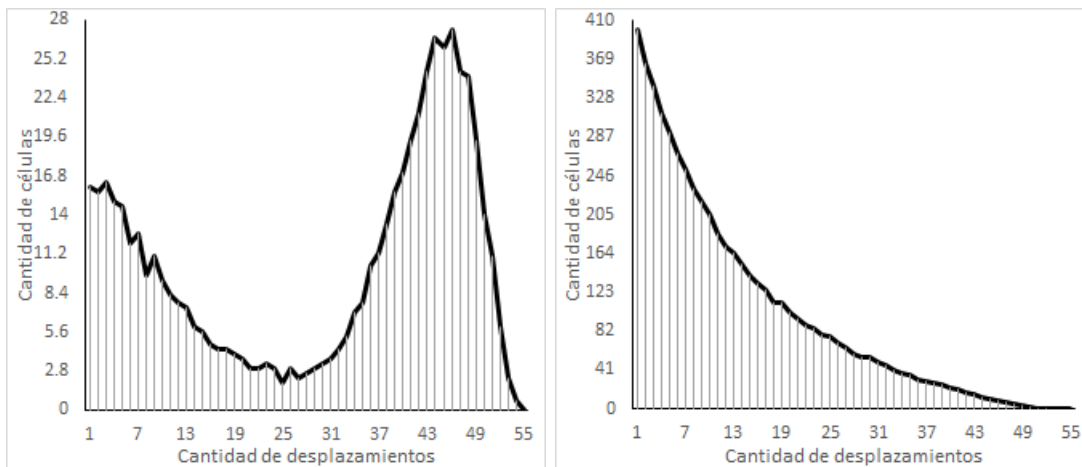


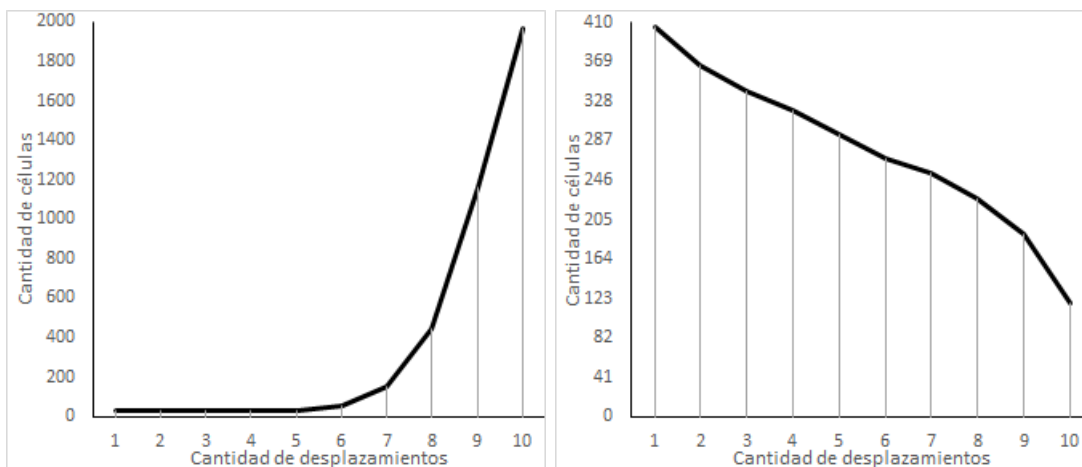
Figura 5.11: Visualizaciones de una simulación del autómata celular donde se aprecia la aparición de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante con una baja tasa de producción y aparición tardía. Las generaciones del autómata fueron obtenidas mediante el uso de los parámetros mostrados en el cuadro 5.7. El área mostrada posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.



(a) $\mu_{max} = 100$



(b) $\mu_{max} = 55$



(c) $\mu_{max} = 10$

Figura 5.12: Gráficas de la cantidad de desplazamientos llevados a cabo por células migratorias para los valores de μ_{max} indicados. Estos datos se obtienen utilizando los parámetros mostrados en el cuadro 5.8. (a,b,c-izquierda) Promedios de la cantidad de células que terminan su existencia durante la migración. (a,b,c-derecha) Promedios de la cantidad de células que culminan su migración penetrando el sistema circulatorio.

<i>Migración</i>	$\mu_{mig} = 1, \eta'_{mig} = 0.1$, desplazamiento máximo $-\mu_{max} = 100$, desplazamiento promedio $-\mu_{max} = 55$, desplazamiento mínimo $-\mu_{max} = 10$.
------------------	---

Cuadro 5.8: Parámetros de la regla de la migración de células cancerígenas de un carcinoma ductal infiltrante.

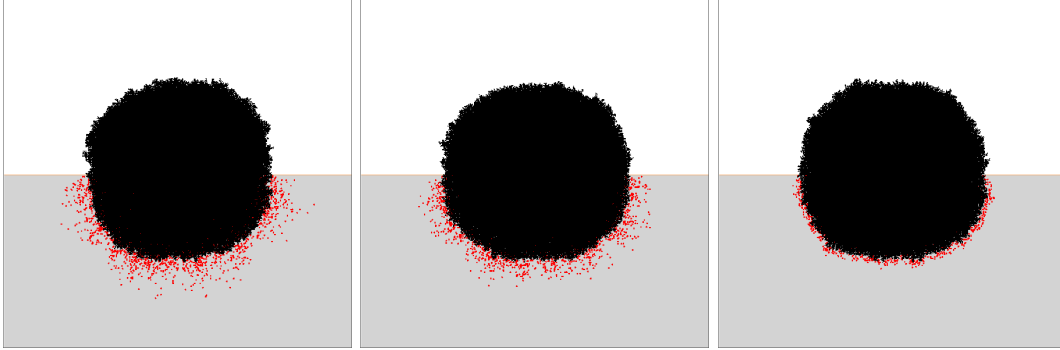


Figura 5.13: Visualizaciones de simulaciones del autómata celular de un carcinoma ductal infiltrante donde se aprecian distintas distancias máximas de la migración. Se obtuvieron mediante el uso de los parámetros mostrados en el cuadro 5.8. El área mostrada posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.

5.6. Discusión de la migración

Como verificación de la reproducción satisfactoria del proceso migratorio en el presente modelo se muestran en la figura 5.14 una visualización de nuestro modelo y de una imagen tomada del trabajo [20] donde se evidencia la aparición de estas ramas formadas por células migratorias que ocurren en todas las formas de cáncer invasivo. Las distancias recorridas en estas imágenes no pueden utilizarse como validación pues se trata de tipos de cáncer distintos y de condiciones distintas, en nuestro caso el modelo está pensado para reproducir el crecimiento natural del cáncer mientras que la imagen tomada de [20] se corresponden con un MTS cultivado *in vitro*. Estos cultivos se realizan en el interior de un gel de agarosa [56] por lo que la formación de ramas invasivas ocurre en todas las direcciones, a diferencia de lo que ocurre en un tumor que surge en el epitelio donde estas ramas invasivas solo pueden crecer en dirección al estroma.

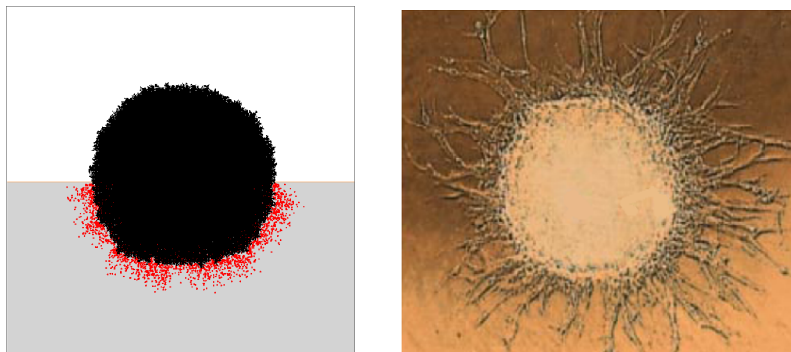


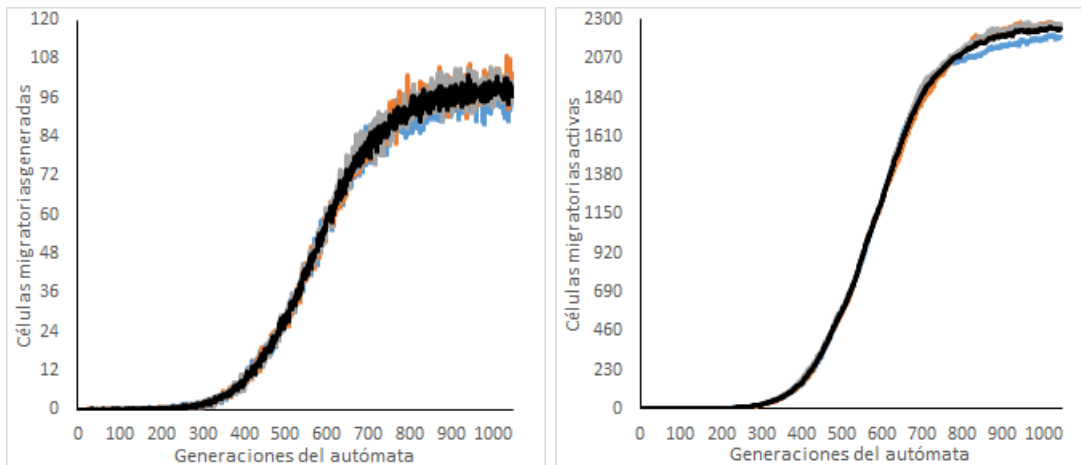
Figura 5.14: Comparación entre las visualizaciones del modelo del presente manuscrito y de una imagen microscópica de un glioblastoma multiforme (Figura tomada de [20]).

Como se pudo apreciar en las gráficas 5.8 y 5.10 a partir de una generación específica, en ambos casos ocurre aproximadamente en la generación 225, se alcanza un equilibrio en la

producción y en la cantidad de células migratorias activas. Este equilibrio se logra mediante tres factores fundamentales. El ritmo de producción depende de la función de probabilidad de aparición de células migratorias $\rho_2(n_i \rightarrow 4)$ que alcanza su máximo cuando la población estimada del tumor se acerca a su máximo. Como la población tumoral se mantiene casi constante en su valor máximo, aproximadamente K_v , la probabilidad de aparición de células migratorias se vuelve una constante, aproximadamente el valor establecido previamente. La migración de las células cercanas a la frontera es crucial para que se alcance este equilibrio ya que libera celdas del autómata que pueden ser ocupadas por nuevas células migratorias en generaciones posteriores. El ritmo de muerte de las células migratorias cuando se aproximan a la distancia máxima recorrida influye en la cantidad de células migratorias activas. Si dicha distancia máxima se hace mayor se espera que la cantidad de células migratorias activas aumente.

En estas gráficas 5.8 y 5.10 también se puede apreciar el hecho de que la producción de células migratorias aumenta considerablemente pasado un punto específico, en ambos casos ocurre aproximadamente en la generación 151, que coincide con el momento en que la velocidad de expansión del tumor comienza a disminuir. Esta velocidad depende de la probabilidad del crecimiento tumoral, que como se expuso en la sección 3.5.3 posee prioridad sobre la aparición de células migratorias. A medida que el ritmo del crecimiento tumoral disminuye se vuelve más probable la aparición de una célula migratoria. El segundo motivo para este comportamiento tiene que ver con la velocidad de las células migratorias. Hasta ese momento la velocidad de una célula migratoria y la velocidad expansiva tumoral tenían valores similares por los parámetros utilizados, alrededor de una celda del autómata cada 72 horas para ambos haciendo que las células migratorias no logren aumentar la distancia entre ellas y la frontera tumoral. A medida que la velocidad de expansión tumoral disminuye las células migratorias pueden dejar atrás la frontera tumoral satisfactoriamente. Como es de esperarse en un tumor de crecimiento lento esto no sucede ya que la velocidad de expansión será menor en todo momento que la velocidad de las células migratorias apreciándose una marcada migración en todo momento. Para ilustrar esta última conclusión se muestran las visualizaciones en la figura 5.16 de una simulación de un tumor de crecimiento lento durante la etapa vascular con capacidades de carga promedio, mientras que en la figura 5.15 se muestran las gráficas correspondientes con la producción de células migratorias y la cantidad de estas células activas por generación. Si comparamos las gráficas 5.15 con las gráficas 5.8 correspondientes con tumores que presentan una alta tasa de producción y aparición temprana de células migratorias pero que poseen diferentes velocidades de expansión durante la etapa vascular, se puede apreciar que en las primeras no existe el cambio repentino en la pendiente de las curvas mostradas en las segundas aproximadamente en la generación 151. Este hecho se confirma con las observaciones de las visualizaciones mostradas en la figura 5.16 donde en los instantes de tiempo en que el tumor no ha alcanzado su tamaño total se puede apreciar que la migración ocurre de forma muy marcada, en contraste con las visualizaciones mostradas en la figura 5.9.

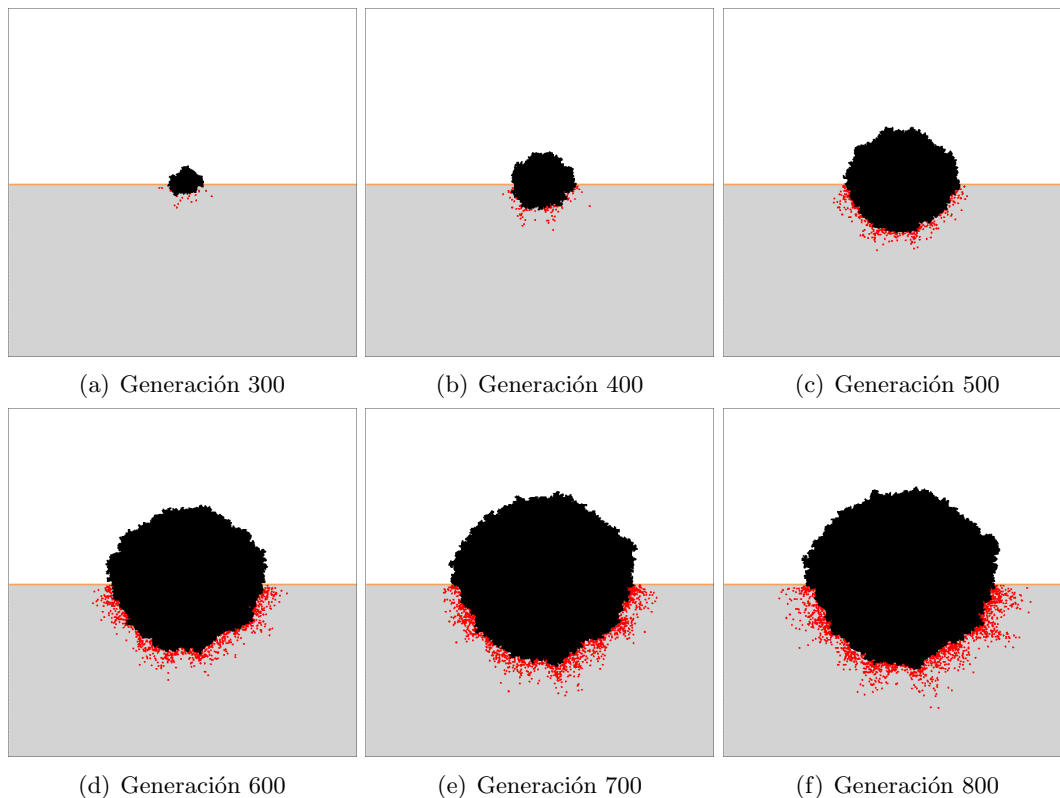
Esta conclusión genera una hipótesis que debe ser comprobada de forma clínica: para dos tumores con idéntica capacidad para generar células migratorias en base a sus marcadores genéticos y con la misma velocidad de migración, uno con un crecimiento rápido y el otro un crecimiento lento, se cumplirá que el tumor de crecimiento lento presentaría una migración muy superior al de crecimiento rápido. De ser cierto esta hipótesis constituye un posible indicador del área de resección necesaria para extirpar totalmente un tumor y las células migratorias existentes en el tejido adyacente. Es un aspecto importante pues en las cirugías se tiende a extraer el tumor y varios centímetros adicionales de tejido para evitar dejar estas células migratorias en el paciente, pero ocasionalmente no se cuenta con la suficiente información para determinar el balance entre la cantidad segura de tejido a extraer y la cantidad de tejido que se desea salvar.



(a) Producción de células migratorias

(b) Cantidad de células migratorias activas

Figura 5.15: Gráficas de la aparición y cantidades activas de células migratorias de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con una alta tasa de producción y aparición temprana. (a) Curvas de la cantidad de células migratorias producidas por generación en varias simulaciones del autómatas y su promedio (en negro). (b) Curvas de la cantidad de células migratorias activas por generación en varias simulaciones del autómatas y su promedio (en negro).



(a) Generación 300

(b) Generación 400

(c) Generación 500

(d) Generación 600

(e) Generación 700

(f) Generación 800

Figura 5.16: Visualizaciones de simulaciones del autómatas celular de un carcinoma ductal infiltrante de crecimiento lento con una alta tasa de producción y aparición temprana. En los instantes de tiempo en que el tumor no ha alcanzado su tamaño total se puede apreciar que la migración ocurre de forma muy marcada. El área mostrada posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.

El comportamiento descrito por la probabilidad de aparición de células migratorias representa un progreso en la modelación de la migración cancerígena, de la utilización de una probabilidad constante [20] a una probabilidad que está en función del desarrollo tumoral. En los casos mostrados de la aparición de células migratorias se puede observar que dicha probabilidad aumenta conforme avanza la etapa vascular del tumor hasta alcanzar su máximo valor, en estos casos 0.1 y 0.01. La elección de estos valores se realizó en base a pruebas sucesivas y al valor utilizado en el trabajo [20] donde esta probabilidad de aparición de células migratorias se conoce como índice mutacional y es igual a 0.05, que a pesar de tratarse de un modelo de autómatas para un tipo distinto de cáncer nos brinda una idea del rango de valores de esta probabilidad. Se observó en las visualizaciones 5.9 y 5.11 que la variación de esta probabilidad altera la concentración de células migratorias en el tejido como se puede apreciar en la figura 5.17. Los valores de poblaciones de células migratorias no pueden ser validados ya que no se han encontrado estudios clínicos cuyo objetivo haya sido obtener estos valores. Por tanto, nuestro modelo constituye una vía *in silico* de estimar la cantidad de células que conforman estas poblaciones. Debe tenerse en cuenta que el presente modelo está concebido en dos dimensiones por lo que estas poblaciones en la realidad deben tener una mayor magnitud y cualquier estimación realizada aritméticamente debe realizarse con especial atención a este hecho.

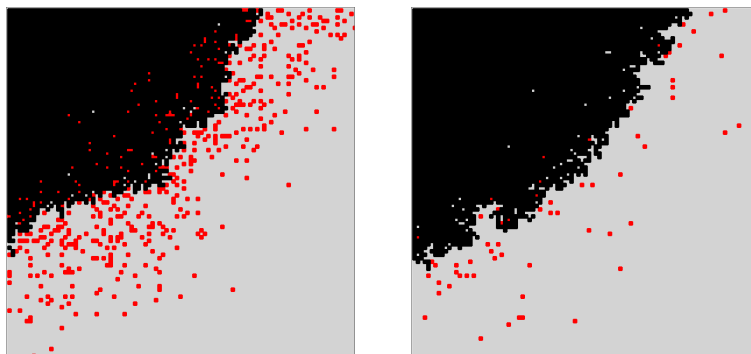


Figura 5.17: Comparación de dos visualizaciones del autómata correspondientes con los casos extremos de la aparición de células migratorias de carcinomas ductales infiltrantes con altas y bajas tasas de producción y aparición temprana y tardía respectivamente, para mostrar la diferencia en la concentración de estas células. Estos datos se obtuvieron utilizando los parámetros mostrados en los cuadros 5.6 y 5.7 respectivamente.

En cuanto a la distancia de la migración se puede apreciar que la utilización de la función $\rho_4(\mu(v, n) \rightarrow 2)$ que describe la muerte celular durante este recorrido describe, en conjunción con la probabilidad de aparición de estas células, concentraciones variables de células migratorias en el estroma del tejido. Esta concentración es máxima cerca de la frontera tumoral y a medida que nos alejamos disminuye, evidenciado por las gráficas 5.12 y las visualizaciones 5.13. Utilizando los datos de las gráficas 5.12 las células migratorias pueden ser asignadas a tres categorías arbitrarias de concentración de estas células, basadas en la distancia recorrida real desde la frontera tumoral como se aprecia en la figura 5.18. Se obtiene que alrededor del 90 % de las células migratorias pertenecen a al anillo más cercano a la frontera tumoral mientras que el 9 % y el 1 % pertenecen a los dos anillos restantes respectivamente, independientemente del conjunto de parámetros de la migración utilizados. Esta conclusión posee un marcado sentido realista ya que demuestra la reproducción de movimientos variables en la migración del cáncer y brinda un posible patrón de identificación de la capacidad de producción de estas células.

El promedio de la distancia total recorrida utilizando los parámetros para máxima movili-

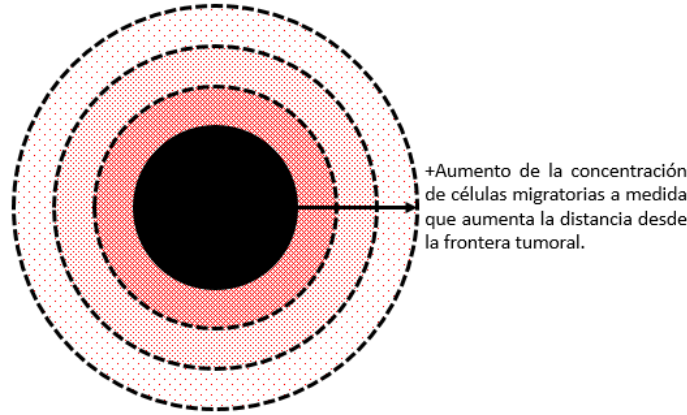


Figura 5.18: Distribución de la concentración de células migratorias en base a la distancia desde la frontera tumoral. Alrededor del 90% de las células migratorias pertenecen a al anillo más cercano a la frontera tumoral mientras que el 9% y el 1% pertenecen a los dos anillos restantes respectivamente.

dad es de $9.375 \times 10^{-1}mm$ ($\sim 1mm$), 15 celdas del autómata aproximadamente multiplicado por el valor promedio de distancia entre células $6.25 \times 10^{-2}mm$, con un valor máximo de distancia total recorrida de $4.875mm$ ($\sim 5mm$). Para los parámetros de mínima movilidad es de $4.375 \times 10^{-1}mm$ ($\sim 0.4mm$) con un máximo de $6.25 \times 10^{-1}mm$ ($\sim 0.6mm$), mientras que para los parámetros de movilidad promedio es de $8.125 \times 10^{-1}mm$ ($\sim 0.8mm$), con un máximo de $3.438mm$ ($\sim 3.4mm$). Como se puede apreciar en las gráficas 5.12 la cantidad de células que terminan su existencia durante la migración disminuye a medida que aumenta la distancia máxima que pueden recorrer ya que aumentan las probabilidades de encontrar un posible punto de intravasación, lo que causa que la cantidad de células que culminan la migración penetrando el sistema circulatorio aumente. Esta noción se ve reforzada ya que en sucesivas pruebas explorando el impacto del parámetro η'_{mig} se encontró que su disminución desde 0.1 hasta valores de 1.0×10^{-3} hace la cantidad de células que terminan su existencia se vuelve mucho menor hasta que se anula completamente debido a que aumentan considerablemente las probabilidades de encontrar un posible punto de intravasación. Por este motivo en el caso donde las células presentan una movilidad máxima no logran alcanzar la distancia máxima de migración establecida de $10mm$ llegando solo a $5mm$. Esta conclusión se debe a la probabilidad de reconexión del modelo Watts-Strogatz seleccionada, y constituye una posible investigación futura: encontrar una representación adecuada de la distribución de vasos sanguíneos en un tejido vivo. Las redes de mundo pequeño son solo uno de los tipos de red compleja, y es relevante a esta línea de investigación explorar las capacidades de otras redes complejas como representaciones de un tejido vivo. Al mismo tiempo refuerza el hecho de que un tipo específico de cáncer cuyas células migratorias presenten alteraciones genéticas que provoquen una mayor movilidad y resistencia aumenta considerablemente el riesgo de metástasis ya que aumentan la cantidad de células migratorias que penetran el torrente sanguíneo por esta vía. Esta idea se explora con mayor profundidad en la sección siguiente correspondiente con los resultados y validación de la metástasis.

5.7. Metástasis

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la simulación computacional para la reproducción de las metástasis de dos tumores distintos: el primero con un alto potencial

metastásico y el segundo con un bajo potencial metastásico. Los resultados obtenidos en las secciones anteriores demuestran que los factores determinantes del potencial metastásico se corresponden con la distancia máxima de la migración, la tasa de producción y momento de aparición de células migratorias. También constituye un factor determinante el tamaño del tumor ya que: a mayor población tumoral mayor es la cantidad de células de la frontera y por ende su potencial para generar células migratorias aumenta, y a mayor población tumoral mayor es la cantidad de células tumorales que están en contacto con un vaso sanguíneo producto de la vascularización y por ende su potencial para la intravasación directa aumenta. Con el objetivo de no extender innecesariamente la exposición de estos resultados dado que la variación de los parámetros de crecimiento genera un efecto predecible solo se realizan mediciones con los parámetros base del crecimiento tumoral utilizados hasta el momento: tumor de rápido crecimiento en ambas etapas con capacidades de carga promedio, tomando 320 generaciones del autómata como tiempo (~ 2 años y medio). Se realizan simulaciones individuales para cada uno de los órganos destinos mencionados en la sección 4.3 de forma tal que se puede comparar los datos de las metástasis de un órgano con otro. Los parámetros para ambos casos de prueba se muestran en los cuadros 5.9 y 5.10. En las figuras 5.20 y 5.21 se muestran las gráficas de las cantidades de metástasis fallidas y exitosas por cada órgano destino para tumores con altos y bajos potenciales metastásicos respectivamente.

<i>Metástasis</i>	Alto potencial – Tasa de producción y aparición: $\eta_{mig} = 1$, $K_{mig} = 5.0 \times 10^5$, probabilidad de aparición 0.1; Migración: $\mu_{mig} = 1$, $\eta'_{mig} = 0.1$, $\mu_{max} = 100$.
-------------------	---

Cuadro 5.9: Parámetros para la obtención de datos de un carcinoma ductal infiltrante con alto potencial metastásico.

<i>Metástasis</i>	Bajo potencial – Tasa de producción y aparición: $\eta_{mig} = 0,1$, $K_{mig} = 3.249 \times 10^4$, probabilidad de aparición 0.01; Migración: $\mu_{mig} = 1$, $\eta'_{mig} = 0.1$, $\mu_{max} = 10$.
-------------------	---

Cuadro 5.10: Parámetros para la obtención de datos de un carcinoma ductal infiltrante con bajo potencial metastásico.

Como se expuso en la sección 4.3 los parámetros ξ_{mic} y ψ_{mic} dependen del órgano elegido. Luego las simulaciones resultantes de la combinación de los parámetros mostrados en los cuadros 5.9 y 5.10 con los mostrados en el cuadro 5.11 correspondientes con los destinos más frecuentes de las metástasis del carcinoma ductal infiltrante constituyen una forma de mostrar el comportamiento metastásico en diferentes condiciones.

<i>Metástasis</i>	Huesos – $\xi_{mic} = 0.981$, $\psi_{mic} = 6.0 \times 10^{-4}$. Pulmones – $\xi_{mic} = 0.9686$, $\psi_{mic} = 3.4 \times 10^{-4}$. Hígado – $\xi_{mic} = 0.9619$, $\psi_{mic} = 2.0 \times 10^{-4}$. Mama – $\xi_{mic} = 0.9571$, $\psi_{mic} = 1.0 \times 10^{-4}$; $\xi_{sc} = 5.0 \times 10^{-4}$.
-------------------	--

Cuadro 5.11: Parámetros de colonización y dormancia de nuevas micrometástasis para cada órgano destino.

La primera estadística relevante es la cantidad de células migratorias que penetran el torrente sanguíneo como culminación de la migración o intravasación directa desde el interior del tumor. En la sección 3.5.3 se mostró que el método del procedimiento de actualización encargado de reproducir este comportamiento es *Update-Tumor-Migratory-Cells* definido en el algoritmo 12 y la regla del autómata correspondiente con la expresión (3.84). Como se expuso en la sección 4.4 dada la utilización de la escala cada célula del autómata que penetra el torrente sanguíneo tiene asociada una cantidad aleatoria de células migratorias que compensan el uso de dicha escala. En

la figura 5.19 se muestran gráficas de la cantidad de células migratorias que penetran el torrente sanguíneo por ambas vías para tumores con altos y bajos potenciales metastásicos.

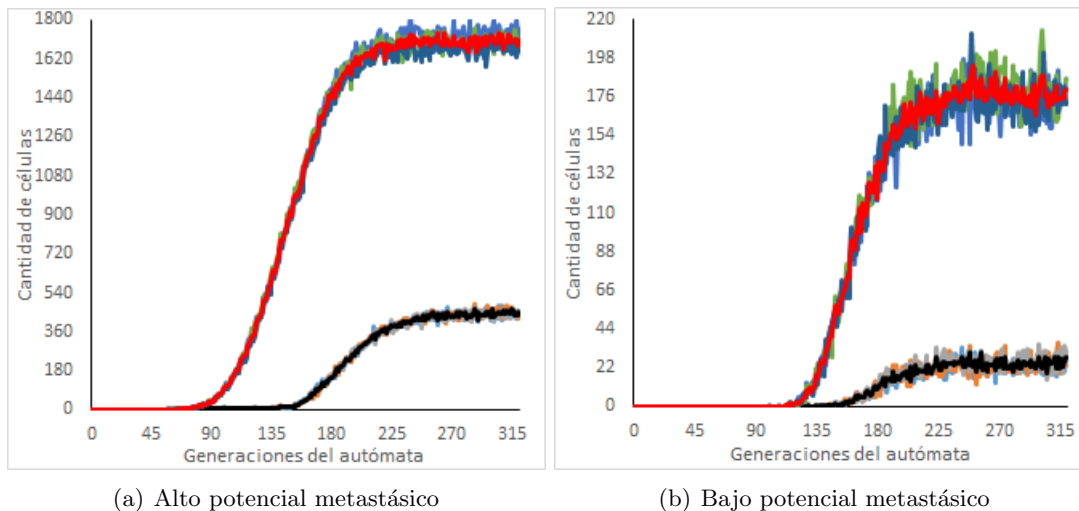
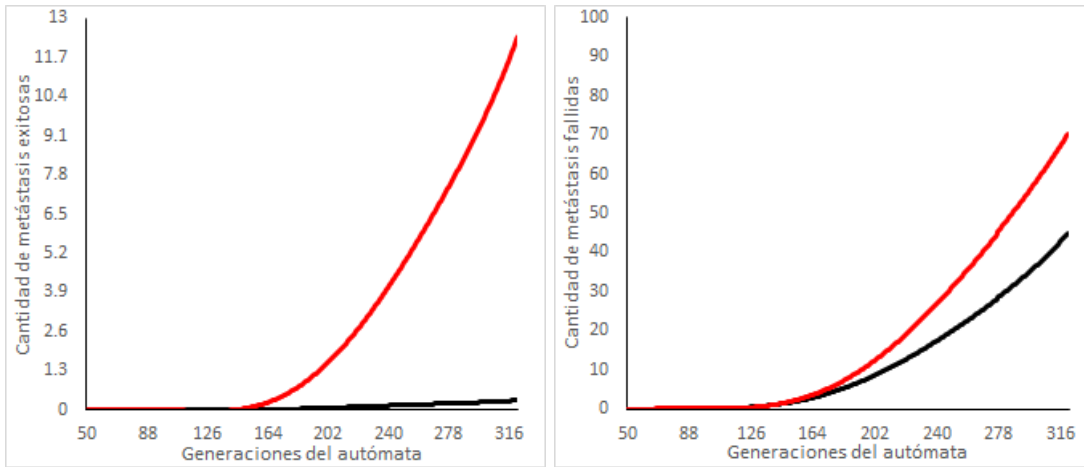


Figura 5.19: Gráficas de la intravasación de células migratorias para carcinomas ductales infiltrantes con altos y bajos potenciales metastásicos. Se muestran las curvas de la cantidad de células migratorias que penetran el torrente sanguíneo en cada generación y su promedio. (a,b) En rojo el promedio de células migratorias que penetran el sistema circulatorio de forma directa y en negro el promedio que lo hacen como culminación de la migración. Los datos de la gráfica (a) se corresponden con los parámetros del cuadro 5.9 y los de la gráfica (b) con el cuadro 5.10.

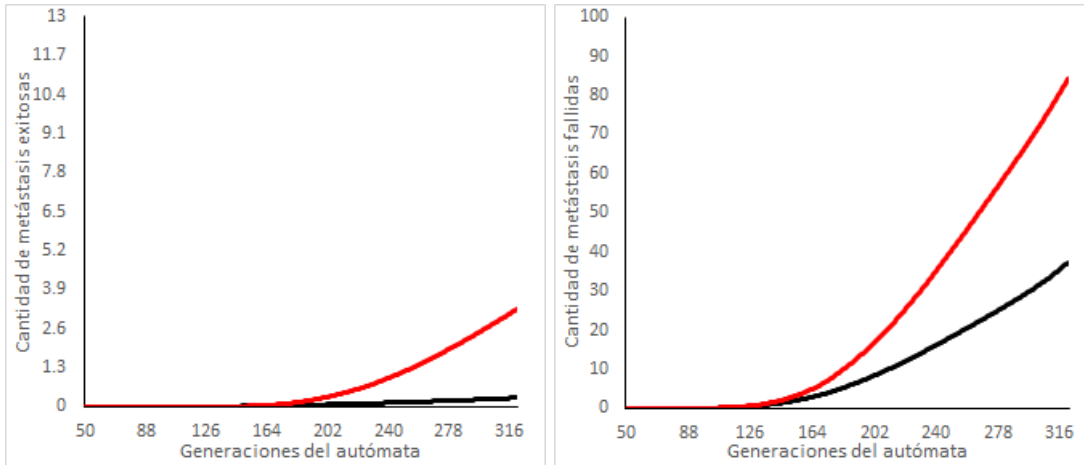
5.8. Discusión de la metástasis

La metástasis es un comportamiento sujeto a numerosos factores que limitan considerablemente la capacidad predictiva de un modelo o análisis basado en la experiencia médica [3]. El presente modelo constituye el primer intento por recrear totalmente el ciclo vital del cáncer de forma tal que las metástasis tengan la posibilidad de continuar su crecimiento y convertirse en tumores que presenten todos los comportamientos característicos. Este objetivo es alcanzado satisfactoriamente por el modelo como se puede apreciar en la figura 5.22 donde se muestran visualizaciones del autómata correspondientes con el ciclo vital del cáncer donde el tumor primario posee un alto potencial metastásico. En estas visualizaciones se pueden apreciar varios comportamientos derivados de las micrometástasis de la simulación:

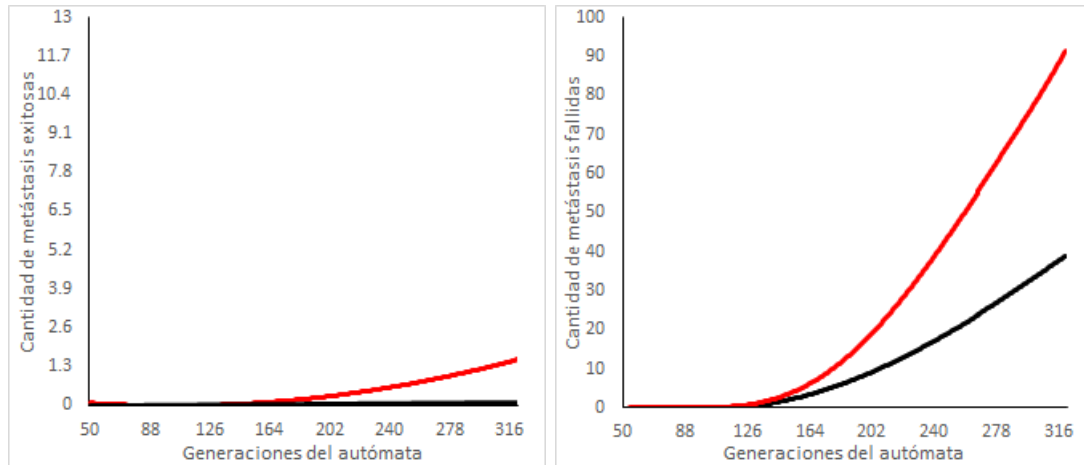
- Se muestra la creación de nuevas micrometástasis; e.g. entre las generaciones 125 y 150 en la localización primaria se crea una nueva micrometástasis (grupo de células amarillas próximas al tumor primario).
- Se muestra la desaparición de algunas micrometástasis; e.g. entre las generaciones 175 y 200 en la localización secundaria existen varias micrometástasis que desaparecen (grupos de células amarillas que están presentes en la generación 175 pero no en la 200).
- Se muestra la conversión de varias micrometástasis en tumores; e.g. entre las generaciones 150 y 175 en la localización secundaria dos micrometástasis se convierten en tumores (grupos de células amarillas que se vuelven negras en la generación 175).



(a) Metástasis exitosas y fallidas en huesos

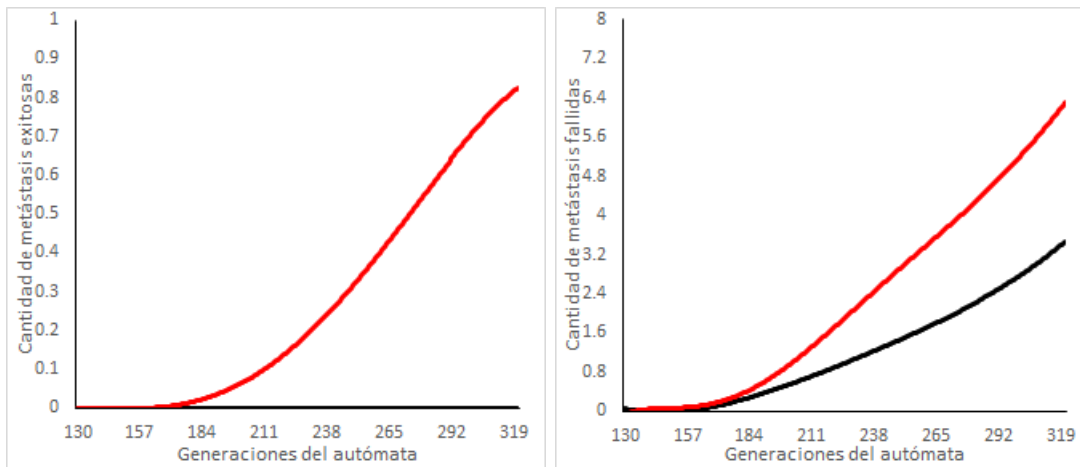


(b) Metástasis exitosas y fallidas en pulmones

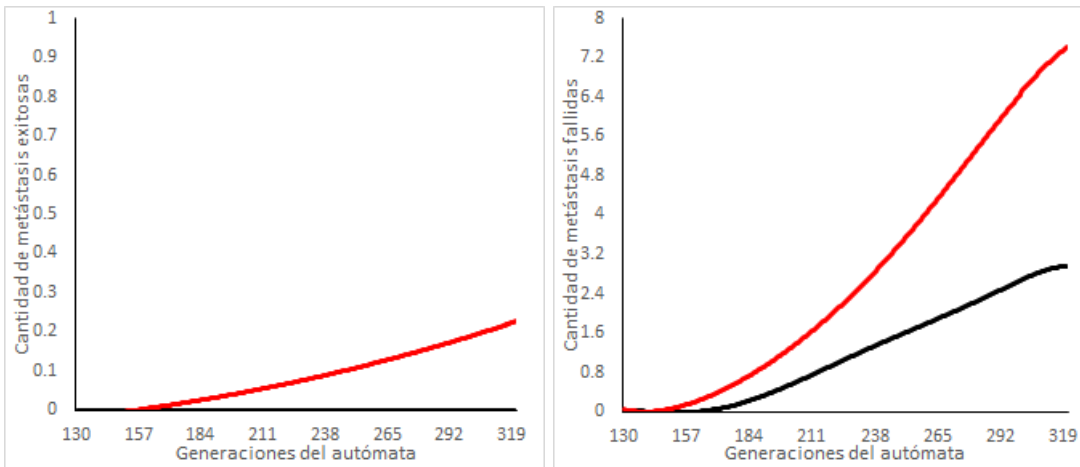


(c) Metástasis exitosas y fallidas en hígado

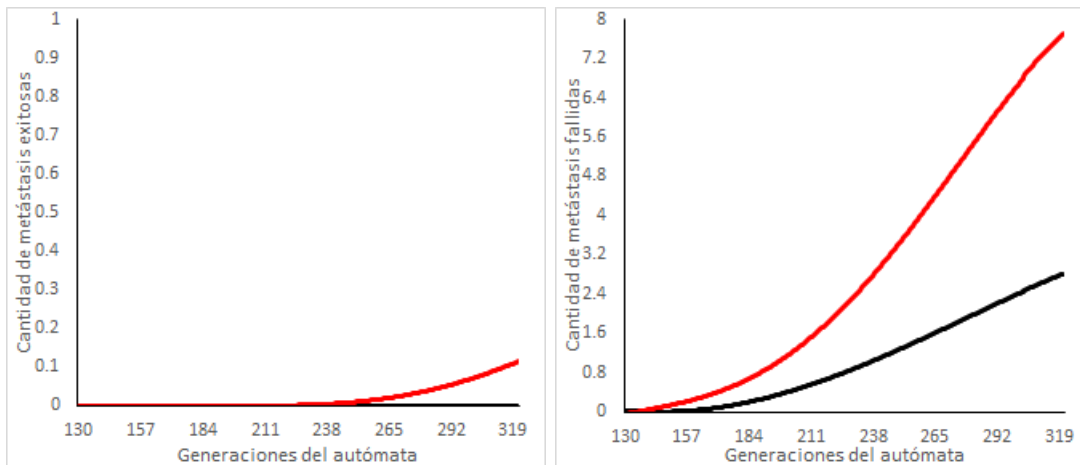
Figura 5.20: Cantidad de metástasis exitosas y fallidas de carcinomas ductales infiltrantes con alto potencial metastásico. Estos datos se obtienen utilizando los parámetros mostrados en los cuadros 5.9 y 5.11. Los datos correspondientes con el órgano primario aparecen en negro y con el secundario en rojo.



(a) Metástasis exitosas y fallidas en huesos



(b) Metástasis exitosas y fallidas en pulmones



(c) Metástasis exitosas y fallidas en hígado

Figura 5.21: Cantidad de metástasis exitosas y fallidas de carcinomas ductales infiltrantes con bajo potencial metastásico. Estos datos se obtienen utilizando los parámetros mostrados en los cuadros 5.10 y 5.11. Los datos correspondientes con el órgano primario aparecen en negro y con el secundario en rojo.

- Se muestran situaciones de competencia entre varias micrometástasis y tumores secundarios, incluso tumores que presentan una mayor velocidad de expansión que terminan envolviendo a tumores o micrometástasis de menor velocidad de expansión; e.g. en las generaciones 250, 275 y 300 (grupos de células amarillas que están completamente en el interior de un grupo de células negras).
- Se muestran micrometástasis que incluso estando en el interior de un tumor secundario pueden ser eliminadas de la simulación; e.g. entre las generaciones 250 y 275 (grupo de células amarillas que está completamente en el interior de un grupo de células negras en la generación 250 pero en la generación 275 hay un vacío en su lugar).
- Se muestran tumores secundarios entre los que no se aprecia una clara distinción dado su crecimiento próximo conformando clústeres irregulares como las que pueden encontrarse en órganos con una gran cantidad de metástasis; e.g. en la generación 300 (grandes grupos de células negras en la localización secundaria).

De los comportamientos mencionados anteriormente los primeros cuatro habían sido concebidos directamente por las reglas del autómata mientras que los últimos dos se corresponden con comportamientos emergentes que brindan una nueva percepción de lo que ocurre en los órganos colonizados por metástasis cancerígenas. Estos comportamientos se pueden utilizar como una posible explicación de ciertos fenómenos que se observan en la realidad: la forma irregular de algunos tumores pueden ser interpretadas como metástasis que crecen de forma próxima tanto en tumores secundarios como en primarios, y la eliminación de una subpoblación dentro de un tumor puede coincidir con un conjunto de células cancerígenas débilmente establecidas como es una micrometástasis latente [3]. Desde un punto de vista mecánico la forma irregular de una neoplasia se debe a las tensiones ejercidas por medios adyacentes [2, 14, 56]. El presente análisis sugiere que una combinación de ambos factores son los causantes de la morfología tumoral. Estas interpretaciones constituyen hipótesis que pueden ser confirmadas de forma clínica.

Como se puede apreciar en las gráficas 5.19 la diferencia entre las capacidades para efectuar la metástasis de los casos concebidos es muy diferente. La cantidad de células que pasan al interior del torrente sanguíneo en un tumor con un alto potencial, una vez alcanzada la estabilidad, es de ~ 2150 células, ~ 1700 de la intravasación directa y ~ 450 de la migración (gráfica 5.19a), contra ~ 200 en un tumor con un bajo potencial donde ~ 175 provienen de la intravasación directa contra ~ 25 que provienen de la migración (gráfica 5.19b). En [57] se expone que la cantidad de células que penetran el sistema circulatorio fruto de la migración son inferiores a la cantidad que lo penetra directamente desde el interior del tumor lo cual confirma que estas proporciones son adecuadas.

Al igual que sucede con las células migratorias presentes en el tejido el modelo constituye una herramienta *in silico* que permite estimar la cantidad de células migratorias presentes en el torrente sanguíneo para tumores con distintas capacidades para la metástasis. Se debe tener en cuenta que este trabajo está actualmente en dos dimensiones por lo que las cantidades reales deben tener una magnitud diferente. Dado que estas cantidades no se encuentran afectadas por la escala se puede estimar en base a la población tumoral la cantidad de células que penetran el sistema circulatorio por vía directa en un tiempo de 24 horas. Utilizando los valores expuestos en la sección 4.1 y haciendo un cálculo proporcional con la población tumoral real estimada en tres dimensiones se obtiene que esta cantidad de células es de 3.4×10^5 aproximadamente. En [3] se expone que la cantidad de células migratorias que abandonan el tumor y penetran el torrente sanguíneo diariamente está en el orden de los cientos de miles de células, cantidad que coincide con la encontrada lo cual demuestra que estas cantidades son cercanas a los valores reales.

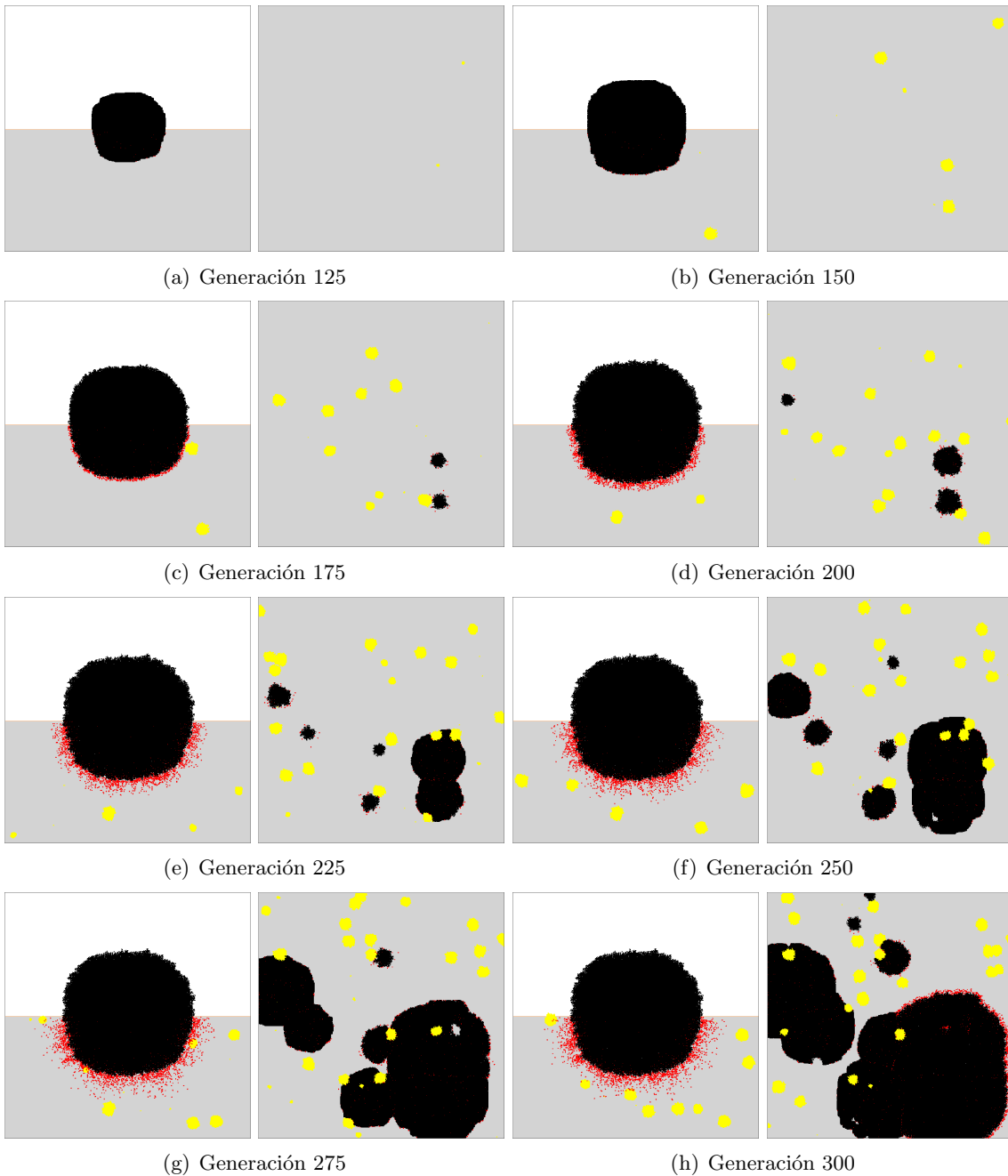


Figura 5.22: Visualizaciones de una simulación del autómata celular del ciclo vital del cáncer donde el tumor primario posee un alto potencial metastásico y la localización destino se corresponde con los huesos. Las generaciones fueron obtenidas mediante el uso de los parámetros mostrados en el cuadro 5.9. Las visualizaciones están organizadas en pares donde la primera se corresponde con la localización primaria y la segunda con la secundaria. El área mostrada para cada localización posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.

Los parámetros mostrados en el cuadro 5.11 fueron elegidos para mostrar las diferencias entre órganos destino de la metástasis dependiendo de la frecuencia con que muestran evidencias de su colonización en casos clínicos. En [58] se muestra que la primera aparición de una metástasis ocurre en los primeros 2 años de la enfermedad en el 60-80% de los casos dependiendo de los factores que se tengan en cuenta como la edad o ciertos marcadores genéticos. En las simulaciones la aparición de las metástasis ocurre entre las generaciones 140 y 180 para tumores con un alto y bajo potencial metastásico correspondientes con un año y un mes y con un año y seis meses respectivamente. Luego se confirma que los parámetros utilizados para la representación de dichos tumores y los tiempos obtenidos para la aparición de la primera metástasis están en un rango cercano a los valores experimentales.

En cuanto al comportamiento de la enfermedad, una vez que comienza a presentar signos de su capacidad para la metástasis se evidencia en las curvas mostradas en las figuras 5.20 y 5.21 una tendencia lineal en la cantidad de micrometástasis generadas, entre fallidas y exitosas. Esta tendencia es una evidencia de la peligrosidad de la enfermedad ya que destruye los órganos destino del paciente como se aprecia en las visualizaciones de la figura 5.22, comprometiendo la supervivencia. Se debe destacar que la cantidad de metástasis fallidas y exitosas en la localización primaria son inferiores a la secundaria porque el estroma ocupa la mitad del tejido solamente. Aún así las metástasis al órgano originario son raras en el caso del carcinoma ductal infiltrante [50]. Se muestra también que la metástasis es un proceso altamente ineficiente como se expone en [3], donde si comparamos la cantidad de células promedio que penetran el torrente sanguíneo con la cantidad de micrometástasis generadas se infiere que la cantidad que sobrevive al transporte es muy inferior. Este hecho se refleja en el parámetro ξ_{sc} , que como se expuso en la sección 4.3 fue determinado experimentalmente. La cantidad de micrometástasis generadas al cabo de dos años y medio se encuentra dentro de lo esperado a partir de datos experimentales ya que en distintos casos [52, 53, 54] se han observado cantidades variables de tumores secundarios, muchas veces sin una distinción evidente, tal y como ocurre en nuestras simulaciones.

Capítulo 6

Conclusiones

En el presente trabajo se desarrolló un modelo para la reproducción de los comportamientos más agresivos que evidencia el cáncer basado en la utilización de los autómatas celulares como medio de representación, que como se mostró en la sección 5 puede producir un amplio espectro de estos comportamientos utilizando distintos grupos de parámetros. Las reglas en conjunto con el procedimiento de actualización fueron concebidos rigurosamente y constituyen un nuevo enfoque para la modelación mediante autómatas celulares de fenómenos complejos existentes en las ciencias biológicas, químicas y físicas. Estos componentes capturan los pasos claves en el crecimiento, invasión, migración y metástasis del cáncer que de acuerdo a la bibliografía consultada no han sido descritos en ningún modelo previo de forma integral, modelando estos comportamientos macroscópicos a partir de parámetros mayoritariamente microscópicos. Una revisión de los objetivos planteados en la sección introductoria permite verificar si se alcanzaron satisfactoriamente:

- Se definió el conjunto de células y la función de vecindad del autómata a partir de una red compleja de mundo pequeño generada mediante el modelo Watts-Strogatz.
- Se estableció un conjunto de estados para las células del autómata que permitió representar diversas poblaciones celulares relevantes al modelo, entre las que se encuentran distintos tipos de células normales y cancerígenas.
- Se definió una función de transición y un procedimiento de actualización que describen satisfactoriamente el desarrollo tumoral avascular y vascular, la invasión, migración y metástasis de células cancerígenas, y la latencia y crecimiento de una micrometástasis.
- Se establecieron comparaciones entre los resultados obtenidos y datos y evidencias experimentales existentes en la literatura mostrando que el modelo se comporta de forma realista.
- Se comprobó que el modelo reproduce un amplio rango de comportamientos ante distintos valores del conjunto de parámetros.
- Se obtuvieron visualizaciones de los todos los procesos representados por el autómata celular.

El modelo constituye una herramienta para determinar *in silico* varias magnitudes del comportamiento de la enfermedad que no han sido determinadas especialmente por la dificultad o incapacidad de realizar estas mediciones de forma experimental. Un ejemplo de esto son las

poblaciones de células migratorias presentes en las regiones adyacentes al tumor o la cantidad de las mismas que viajan en el torrente sanguíneo. Por tanto proporciona un medio de comparación para distintos tipos de modelos basados en otros enfoques. A pesar de su relativa simplicidad logra representar el ciclo vital del cáncer y se puede suponer que los resultados para los que no existen datos experimentales están dentro de un rango realista. Esto se alcanza utilizando diversas técnicas, tales como:

- La representación de un tejido vivo mediante una red de mundo pequeño construida con el modelo Watts-Strogatz.
- La reproducción de un proceso de crecimiento donde la morfología macroscópica se alcanza a través de interacciones microscópicas.
- La interacción entre criterios de selección de las reglas se basan solamente en la configuración de la vecindad local y probabilidades de transición basadas en la información proveniente de un modelo continuo.
- Un procedimiento de actualización híbrido que incorpora poblaciones de células asíncronas y síncronas.
- La representación de la migración utilizando el intercambio de estados y movimiento dirigido.
- La propuesta de una escala de la simulación computacional que incorpora aspectos espaciales y temporales.

Uno de los objetivos planteados durante la concepción del modelo era de profundizar en la propuesta de [13] para explorar las capacidades que pueden brindar los autómatas celulares si se permite la incorporación de nueva información en forma de argumentos a las probabilidades de transición. Este mecanismo posibilita su reutilización pues puede acoplarse a distintos modelos continuos, basados por ejemplo en la mecánica de medios continuos [14]. A medida que mejores descripciones matemáticas de los comportamientos que desarrolla el cáncer sean incorporados al modelo de autómatas propuesto en el presente manuscrito mejores serán los resultados. Las hipótesis fueron planteadas de forma tal que pueden reutilizarse en otros modelos derivados, y permiten la introducción o reemplazo por otras nuevas. El cáncer es una enfermedad extremadamente compleja que presenta una infinidad de indicadores que definen su comportamiento: la presencia de mutaciones genéticas, subpoblaciones de un mismo tumor que presentan distintas cantidades de estas mutaciones, interacciones diferentes con distintas proteínas y factores del entorno donde crecen, morfologías, respuestas ante el estrés mecánico, entre muchas más. Por tanto existe un enorme potencial para la creación de estos modelos derivados.

A diferencia de otros trabajos de la literatura como [5, 20] que son elaborados específicamente para reproducir y predecir las dinámicas de tumores sólidos cultivados *in vitro*, el presente modelo se enfoca en reproducir el ciclo vital de la enfermedad en el propio organismo incluyendo dos localizaciones dentro de los órganos y encontrando representaciones adecuadas para mecanismos que condicionan la enfermedad, como las variaciones de concentraciones de nutrientes. Un aspecto a destacar es la poca o nula dependencia de las reglas del autómata de las dimensiones espaciales, haciendo de su conversión a tres dimensiones un procedimiento muy sencillo. Esta opción fue probada inicialmente pero se desechó finalmente por la gran capacidad de cómputo requerida.

Se debe resaltar que como herramienta generadora de hipótesis el modelo logra su cometido proponiendo varias suposiciones que pueden guiar a profesionales de la salud e investigadores

clínicos a realizar experimentos para su confirmación, ayudando a comprender mejor el cáncer. Estas hipótesis son:

- Dos tumores con idéntica capacidad para generar células migratorias en base a sus marcadores genéticos y con la misma velocidad de migración, uno presentando un crecimiento rápido y el otro un crecimiento lento, se cumplirá que el tumor de crecimiento lento presentaría una migración muy superior al de crecimiento rápido.
- La forma irregular de algunos tumores en algunos casos pueden ser interpretadas como metástasis que crecen de forma próxima tanto en tumores secundarios como en primarios. Este análisis sugiere que una combinación de este factor con las tensiones ejercidas por medios adyacentes son los causantes de la morfología tumoral.
- La eliminación de una subpoblación dentro de un tumor puede corresponderse con un conjunto de células cancerígenas débilmente establecidas como es una micrometástasis latente [3].

Capítulo 7

Recomendaciones

Es pertinente a esta sección proponer líneas de investigación cuyos objetivos permitan complementar y validar tareas como búsqueda de parámetros, selección de las representaciones más adecuadas, exploración de otros modelos discretos que posean otras concepciones como las simulaciones basadas en agentes, entre otras. Las recomendaciones dirigidas a ampliar el modelo se presentan a continuación:

- En primer lugar, implementar el modelo en tres dimensiones y evaluar la posibilidad de su ejecución en un sistema computacional de altas prestaciones.
- Acoplar utilizando la metodología propuesta en [13] otros modelos continuos que describan los comportamientos agresivos del cáncer utilizando otros enfoques (e.g. [8, 9, 20, 30]) y comparar los resultados obtenidos de estos modelos derivados.
- Explorar en los modelos derivados señalados en el punto anterior la implementación de las reglas alternativas de la aparición e intravasación directa de células migratorias que se expusieron en la sección de conclusiones.
- Ampliar el modelo para que incorpore mecanismos que permitan reproducir el recrecimiento tumoral cuando se lleva a cabo una resección quirúrgica o el efecto de terapias dirigidas a disminuir el tamaño del tumor para su estudio.
- En el sentido del punto anterior, se debería incluir las interacciones de las células cancerígenas con el sistema inmunitario de forma más directa considerándolas entidades individuales dentro del autómata con uno o varios estados propios [37].
- Proponer la realización de un estudio para concebir otras representaciones de un tejido vivo que puedan ser utilizadas en los modelos derivados (e.g. teselaciones de Voronoi como se utilizan en [5, 17, 20], redes libre de escala como una alternativa a las redes de mundo pequeño).
- La utilización de los gradientes de la concentración de nutrientes puede ser ampliada en trabajos posteriores mediante la representación de condiciones homogéneas y heterogéneas en el interior del estroma, como por ejemplo que dicho gradiente aumenta a medida que nos acercamos a una conexión distante provocando que la migración y el crecimiento tumoral se vea sesgado a ocurrir hacia esa celda [18, 20, 30, 47].
- En el presente modelo todas las neoplasias de una misma simulación poseen los mismos parámetros por lo que presentan comportamientos similares. Como una ampliación se

puede proponer desarrollar un modelo que permita obtener crecimientos, migraciones y capacidades metastásicas variables para cada neoplasia.

- Concebir un modelo de autómatas celulares que permita reproducir el crecimiento de vasos sanguíneos en un tejido en base a las concentraciones de factores de crecimiento angiogénicos. Tiene como objetivo reproducir de forma más realista la angiogénesis tumoral [6, 30, 59].

Bibliografía

- [1] Nicola Bellomo. On the foundations of cancer modelling: selected topics, speculations, and perspectives. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 18(4):593–646, 2008.
- [2] Ariel Ramírez Torres. *Modelación del crecimiento de un tumor dentro del rango de la mecánica de medios continuos*. PhD thesis, Universidad de la Habana, 2015.
- [3] Vinay Kumar, Abdul K. Abbas, and Jon C. Aster. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Saunders Elsevier Inc., 2015.
- [4] Michael Kraus and Bernhard Wolf. Emergence of self-organization in tumor-cells: Relevance for diagnosis and therapy. *Tumor Biology*, 14:338–353, 1993.
- [5] A. Kansal and Salvatore Torquato. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *Journal of Theoretical Biology*, 203:367–382, 2000.
- [6] Andreas Deutsch, Philip K. Maini, and Sabine Dormann. *Cellular Automaton Modelling of Biological Pattern Formation: Characterization, Applications, and Analysis*. Birkhuser Boston, 2007.
- [7] Miljenko Marušić. Mathematical models of tumor growth. *Mathematical Colloquium*, pages 175–192, 1996.
- [8] H. Byrne and L. Preziosi. Modelling solid tumour growth using the theory of mixtures. *Math Med Biol*, 20(4):341–366, 2003.
- [9] L. Preziosi and G. Vitale. A multiphase model of tumor and tissue growth including cell adhesion and plastic reorganization. *Math Models Methods Appl Sci*, 21(9):1901–1932, 2011. DOI:10.1142/s0218202511005593.
- [10] Fernando Valdés Ravelo, Ariel Ramírez-Torres, Reinaldo Rodríguez-Ramos, Julián Bravo-Castillero, Raúl Guinovart-Díaz, José Merodio, Raimondo Penta, Aura Conci, Federico J. Sabina, and Catherine García-Reimbert. Mathematical modelling of the interplay between stress and anisotropic growth of avascular tumors. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 18(1), 2018. DOI:10.1142/S0219519418500069.
- [11] A. Ramírez Torres, R. Rodríguez Ramos, J. Merodio, R. Penta, J. Bravo Castillero, R. Guinovart Díaz, F. J. Sabina, C. García Reimbert, and A. Conci. The influence of anisotropic growth and geometry on the stress of solid tumors. *International Journal of Engineering Science*, 119:40–19, 2017. DOI:10.1016/j.ijengsci.2017.06.011.
- [12] S. Di Stefano, A. Ramírez Torres, R. Penta, and A. Grillo. Self-influenced growth through evolving material inhomogeneities. *International Journal of Non-Linear Mechanics*, 2018. DOI:10.1016/j.ijnonlinmec.2018.08.003.

- [13] Vincent Guinot. Modelling using stochastic, finite state cellular automata: rule inference from continuum models. *Applied Mathematical Modelling*, 26:701–714, 2002.
- [14] Ruben Interian, Reinaldo Rodríguez-Ramos, Fernando Valdés Ravelo, Ariel Ramírez Torres, Celso C. Ribeiro, and Aura Conci. Tumor growth modelling by cellular automata. *Mathematics and Mechanics of Complex Systems*, 5(3-4):239–259, 2017.
- [15] Ariel Ramírez Torres, Fernando Valdés Ravelo, Reinaldo Rodríguez Ramos, Julián Bravo Castellero, Raul Guinovart Díaz, and Federico J. Sabina. Modelling avascular tumor growth via linear elasticity. *Proceedings of the 24th International Congress of Theoretical and Applied Mechanics*, ICTAM2016.
- [16] Sabine Dormann and Andreas Deutsch. Modelling of self-organized avascular tumor growth with a hybrid cellular automaton. *In Silico Biology*, 3:393–406, 2002.
- [17] A. Kansal and Salvatore Torquato. Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 207:431–441, 2000.
- [18] A. Anderson and K. Rejniak. Microenvironment driven invasion: a multiscale multimodel investigation. *Journal of Mathematical Biology*, 58:579–624, 2009.
- [19] K. Rejniak and L. McCawley. Current trends in mathematical modelling of tumor-microenvironment interactions: a survey of tools and applications. *Experimental Biology and Medicine*, 235:411–423, 2010.
- [20] Yang Jiao and Salvatore Torquato. Emergent behaviors from a cellular automaton model for invasive tumor growth in heterogeneous microenvironments. *Comput Biol*, 7(12), 2011. DOI:10.1371/journal.pcbi.1002314.
- [21] R. Albert and A. László Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of modern physics*, 74, 2002.
- [22] Douglas Hanahan and Robert Weinberg. Hallmarks of cancer. *Cell*, 100:57–70, 2000.
- [23] Tracey A. Martin, Lin Ye, Andrew J. Sanders, Jane Lane, and Wen G. Jiang. Cancer invasion and metastasis: Molecular and cellular perspective. *Landes Bioscience*, 2013.
- [24] Steven A. Frank. *Dynamics of Cancer*. Princeton University Press, 2007.
- [25] Pahini Pandya, Jose L. Orgaz, and Victoria Sanz-Moreno. Modes of invasion during tumour dissemination. *Molecular Oncology*, 11:5–27, 2016. DOI:10.1002/1878-0261.12019.
- [26] P. S. Steeg. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med*, 12:895–905, 2006.
- [27] Stephen Paget. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*, 1:571–573, 1889.
- [28] M. Bacac and I. Stamenkovic. Metastatic cancer cell. *Annu Rev Pathol*, 3:221–247, 2008.
- [29] K. Pantel and M. Speicher. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene*, 35:1216, 2016.
- [30] Cosmina S. Hoge, Bruce T. Murray, and James A. Sethian. Simulating complex tumor dynamics from avascular to vascular growth using a general level-set method. *Journal of Mathematical Biology*, 53:86–134, 2006.

- [31] Duncan J. Watts and Steven H. Strogatz. Collective dynamics of small-world networks. *Nature*, 393:440–442, 1998.
- [32] Dorothy A. Shead, Lacey Marlow, Susan Kidney, Laura J. Hanisch, and Rachael Clark. *NCCN Guidelines for Patients: Stomach Cancer*. National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- [33] LUNGeVity patient education series. Squamous cell lung cancer, February 2016.
- [34] Daniela Sia, Augusto Villanueva, Scott L. Friedman, and Josep M. Llovet. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology*, 152:745–761, 2017.
- [35] Olivia Jane Scully, Boon-Huat Bay, George Yip, and Yingnan Yu. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics and Proteomics*, 9:311–320, 2012.
- [36] Pierre F. Verhulst. Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondance mathématique et physique*, 10:113–121.
- [37] Huricha Ruanxiaogang. A simple cellular automaton model for tumor-immunity system. In *Proceedings of the 2003 IEEE*, 2003.
- [38] Huricha Ruanxiaogang. Differential equation and cellular automata model. In *Proceedings of the 2003 IEEE*, 2003.
- [39] A. J. Perumpanani and H. M. Byrne. Extracellular matrix concentration exerts selection pressure on invasive cells. *Euro Journal Cancer*, 35:1274–1280, 1999.
- [40] A. J. Perumpanani, J. A. Sherratt, J. Norbury, and H. M. Byrne. A two parameter family of traveling waves with a single barrier arising from the modelling of extracellular matrix mediated cellular invasion. *Physica D*, 126:145–159, 1999.
- [41] J. A. Lawrence and P. S. Steeg. Mechanisms of tumor invasion and metastasis. *World J Urol*, 14:124–130, 1996.
- [42] D. v. Fournier, E. Weber, W. Hoeffken, M. Bauer, F. Kubli, and V. Barth. Growth rate of 147 mammary carcinoma. *Cancer*, 8:2198–2207, 1980.
- [43] José Roberto Rivas Amaya, Humberto Alcides Urbina, Mario Vicente Serpas Montoya, Ena Concepción García, and Judith Zárata de López. *Guía técnica de prevención y control del cáncer de mama*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2006.
- [44] R. Vajtai. *Springer handbook of nanomaterials*. Springer Science and Business Media, 2013.
- [45] O. L. Mangasarian and W. H. Wolberg. Cancer diagnosis via linear programming. *SIAM News*, 23(5):1–18, 1990.
- [46] S. Nurmenniemi, T. Sinikumpu, I. Alahuhta, S. Salo, M. Sutinen, M. Santala, J. Risteli, P. Nyberg, and T. Salo. A novel organotypic model mimics the tumor microenvironment. *Am J Pathol*, 175(3):1281–1291, 2009.
- [47] A. Anderson, M. Chaplain, E. Newman, R. Steele, and A. Thompson. Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *Comput Math Methods Med*, 2:129–154, 2000.

- [48] KJ. Luzzi, IC. MacDonald, EE. Schmidt, N. Kerkvliet, VL. Morris, AF. Chambers, and AC. Groom. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol*, 153(3):865–873, 1998.
- [49] N. Aceto, A. Bardia, DT. Miyamoto, MC. Donaldson, BS. Wittner, JA. Spencer, M. Yu, A. Pely, A. Engstrom, and H. Zhu. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*, 158(5):1110–1122, 2014.
- [50] Kuhn Laboratory. Breast cancer progression models, 2017.
- [51] T. Paul, Jr. Winnard, C. Zhang, F. Vesunal, J. Woong Kang, J. Garryl, R. Rao Dasari, I. Barman, and V. Raman. Organ-specific isogenic metastatic breast cancer cell lines exhibit distinct raman spectral signatures and metabolomes. *Oncotarget*, 8(12):20266–20287, 2017.
- [52] K. Nakashima, T. Uematsu, and K. Takahashi. Does breast cancer growth rate really depend on tumor subtype? measurement of tumor doubling time using serial ultrasonography between diagnosis and surgery. *Breast Cancer*, 2018. DOI:10.1007/s12282-018-0914-0.
- [53] SH. Lee, YS. Kim, and W. Han. Tumor growth rate of invasive breast cancers during wait times for surgery assessed by ultrasonography. *Medicine(Baltimore)*, 95(37), 2016. DOI:10.1097/MD.0000000000004874.
- [54] V. Sopik and S. Narod. The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 170(3):647–656, 2018. DOI:10.1007/s10549-018-4796-9.
- [55] University of Wisconsin Hospitals. Wisconsin breast cancer database, 1991.
- [56] G. Helmlinger et al. The solid stress-induced growth inhibition of tumor spheroids is accompanied by an increased cellular density and reduced apoptotic rate. In *45th annual meeting of the radiation research society*, 1997.
- [57] L. A. Liotta, G. Saidel, J. Kleinerman, T. Foukakis, M. Clements, J. Adolfsson, P. Hall, and K. Czene. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res*, 110(36):889–894, 1976.
- [58] E. Colzani, A. L. V. Johansson, L. Liljegren, T. Foukakis, M. Clements, J. Adolfsson, P. Hall, and K. Czene. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics. *British Journal of Cancer*, 110(5):1378–1384, 2014. DOI:10.1038/bjc.2014.5.
- [59] A. Stéphanou, A.C. Lesart, J. Deverchere, A. Juhem, A. Popov, and F. Estéve. How tumour-induced vascular changes alter angiogenesis: Insights from a computational model. *Journal of Theoretical Biology*, 419:211–226, 2017.

Capítulo 8

Apéndices

En la presente sección se exponen procedimientos e información que no están presentes en el cuerpo del manuscrito pero que ayudan a la comprensión, complementan el trabajo y permiten verificar los resultados obtenidos en secciones anteriores.

8.1. Apéndice A: Solución de la ecuación de crecimiento logístico sujeta a las condiciones iniciales

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = rP\left(1 - \frac{P}{K}\right) \\ P(t=0) = P_0 \end{cases}$$

$$(1.) \frac{dP}{dt} = rP\left(1 - \frac{P}{K}\right)$$

$$(2.) rdt = \frac{dP}{P\left(1 - \frac{P}{K}\right)}$$

$$(3.) \int rdt = \int \frac{dP}{P\left(1 - \frac{P}{K}\right)}$$

$$(4.) \int rdt = \int \frac{1}{P}dP + \int \frac{\frac{1}{K}}{1 - \frac{P}{K}}dP$$

* ($u = 1 - \frac{P}{K}$, $du = -\frac{1}{K}dP$)

$$(5.) rt + C = \ln P - \ln\left(1 - \frac{P}{K}\right)$$

$$(6.) e^{rt+C} = e^{\ln P - \ln\left(1 - \frac{P}{K}\right)}$$

$$(7.) e^{rt+C} = \frac{e^{\ln P}}{e^{\ln\left(1 - \frac{P}{K}\right)}}$$

$$(8.) e^{rt}e^C = \frac{P}{1 - \frac{P}{K}}$$

$$(9.) Ae^{rt} = \frac{P}{1 - \frac{P}{K}}$$

$$(10.) P = \frac{AK}{Ke^{-rt} + A}$$

* ($P(t=0) = P_0$)

$$(11.) P_0 = \frac{AK}{K + A}$$

$$(12.) A = \frac{KP_0}{K - P_0}$$

$$(13.) P = \frac{\frac{KP_0}{K - P_0}K}{Ke^{-rt} + \frac{KP_0}{K - P_0}}$$

$$P(t) = \frac{P_0K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}}$$

8.2. Apéndice B: Derivación de la función $P(t)$ para su utilización como función de probabilidad

$$P(t) = \frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}}$$

$$(1.) P'(t) = \left[\frac{P_0 K}{P_0 + (K - P_0)e^{-rt}} \right]'$$

$$(2.) f = P_0 K$$

$$(3.) f' = (P_0 K)' = 0$$

$$(4.) g = P_0 + (K - P_0)e^{-rt} = P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt}$$

$$(5.) g' = (P_0 + (K - P_0)e^{-rt})' = (P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})' = P_0re^{-rt} - Kre^{-rt}$$

$$(6.) g^2 = (P_0 + (K - P_0)e^{-rt})^2 = (P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2$$

$$(7.) P'(t) = \frac{P_0 K (Kre^{-rt} - P_0re^{-rt})}{(P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2}$$

$$(8.) P'(t) = \frac{P_0 K (re^{-rt}(K - P_0))}{(P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2}$$

$$(9.) P'(t) = \frac{P_0 Kre^{-rt}(K - P_0)}{(P_0 + Ke^{-rt} - P_0e^{-rt})^2} \cdot \frac{e^{2rt}}{e^{2rt}}$$

$$(10.) P'(t) = \frac{P_0 Kre^{rt}(K - P_0)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2}$$

$$P'(t) = \frac{P_0 Kre^{rt}(K - P_0)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2}$$

8.3. Apéndice C: Derivación de la función $P'(t)$ para la búsqueda de sus puntos estacionarios

$$P'(t) = \frac{P_0 Kre^{rt}(K - P_0)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2}$$

$$(1.) P''(t) = \left[\frac{P_0 Kre^{rt}(K - P_0)}{(P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2} \right]'$$

$$(2.) f = P_0 Kre^{rt}(K - P_0) = P_0 K^2 re^{rt} - P_0 Kre^{rt}$$

$$(3.) f' = (P_0 Kre^{rt}(K - P_0))' = P_0 Kr^2 e^{rt}(K - P_0) = P_0 K^2 r^2 e^{rt} - P_0 Kr^2 e^{rt}$$

$$(4.) g = (P_0 e^{rt} - P_0 + K)^2 = P_0^2 e^{2rt} - 2P_0^2 e^{rt} + 2P_0 K e^{rt} - 2P_0 K + P_0^2 + K^2$$

$$(5.) g' = ((P_0e^{rt} - P_0 + K)^2)' = 2P_0^2re^{2rt} - 2P_0^2re^{rt} + 2P_0Kre^{rt}$$

$$(6.) g^2 = ((P_0e^{rt} - P_0 + K)^2)^2 = (P_0e^{rt} - P_0 + K)^4$$

$$(7.) P''(t) = \frac{3P_0^3K^2r^2e^{rt} + P_0K^4r^2e^{rt} + P_0^4Kr^2e^{3rt} - 3P_0^2K^3r^2e^{rt} - P_0^3K^2r^2e^{3rt} - P_0^4Kr^2e^{rt}}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(8.) P''(t) = \frac{P_0^3Kr^2e^{3rt}(P_0 - K) + 3P_0^2K^2r^2e^{rt}(P_0 - K) - P_0Kr^2e^{rt}(P_0^3 - K^3)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(9.) P''(t) = \frac{(P_0 - K)(P_0^3Kr^2e^{3rt} + 2P_0^2K^2r^2e^{rt} - P_0K^3r^2e^{rt} - P_0^3Kr^2e^{rt})}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(10.) P''(t) = \frac{P_0Kr^2e^{rt}(P_0 - K)(P_0^2e^{2rt} + 2P_0K - K^2 - P_0^2)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(11.) P''(t) = \frac{P_0Kr^2e^{rt}(P_0 - K)(P_0e^{rt} + P_0 - K)(P_0e^{rt} - P_0 + K)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^4}$$

$$(12.) P''(t) = \frac{P_0Kr^2e^{rt}(P_0 - K)(P_0e^{rt} + P_0 - K)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^3}$$

$$(13.) 0 = e^{rt}(P_0 - K)(P_0e^{rt} + P_0 - K)$$

$$(14.) 0 = P_0e^{rt} + P_0 - K$$

$$(15.) e^{rt} = \frac{K - P_0}{P_0}$$

$$(16.) \ln e^{rt} = \ln \frac{K - P_0}{P_0}$$

$$(17.) rt = \ln \frac{K - P_0}{P_0}$$

$$(18.) t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}$$

$P''(t) = \frac{P_0Kr^2e^{rt}(P_0 - K)(P_0e^{rt} + P_0 - K)}{(P_0e^{rt} - P_0 + K)^3}$	$t = \frac{1}{r} \ln \frac{K - P_0}{P_0}$
--	---

8.4. Apéndice D: Diversos tipos de epitelios del organismo

Escamoso simple – Se encuentra en los alvéolos pulmonares y como recubrimiento de las cavidades del corazón y de los vasos sanguíneos y linfáticos. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de $0.02mm$.

Cúbico simple – Se encuentra en los ductos de glándulas secretoras como la tiroides, y en los túbulos del riñón. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de $0.035mm$.

Columnar simple – Se encuentra en los bronquios, útero, tracto digestivo y vejiga. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de $0.1mm$.

Columnar pseudoestratificado – Se encuentra en la tráquea, en la mayoría del tracto respiratorio superior y en los conductos auditivos. Presenta una única capa de células de un grosor total aproximado de $0.1mm$.

Columnar estratificado – Se encuentra principalmente en la uretra, faringe y en los ductos de algunas glándulas. Presenta dos capas de células de un grosor total aproximado de $0.1mm$.

Cúbico estratificado – Se encuentra en las glándulas sudoríparas, salivares y mamarias. Presenta dos capas de células de un grosor total aproximado de $0.05mm$.

Escamoso estratificado – Se encuentra como recubrimiento del esófago, boca y vagina. Presenta de cuatro a cinco capas de células de un grosor total aproximado de $0.06mm$.

Transicional – Se encuentra en el interior de la vejiga y la uretra. Presenta de tres a cinco capas de células de un grosor total aproximado de $0.07mm$.

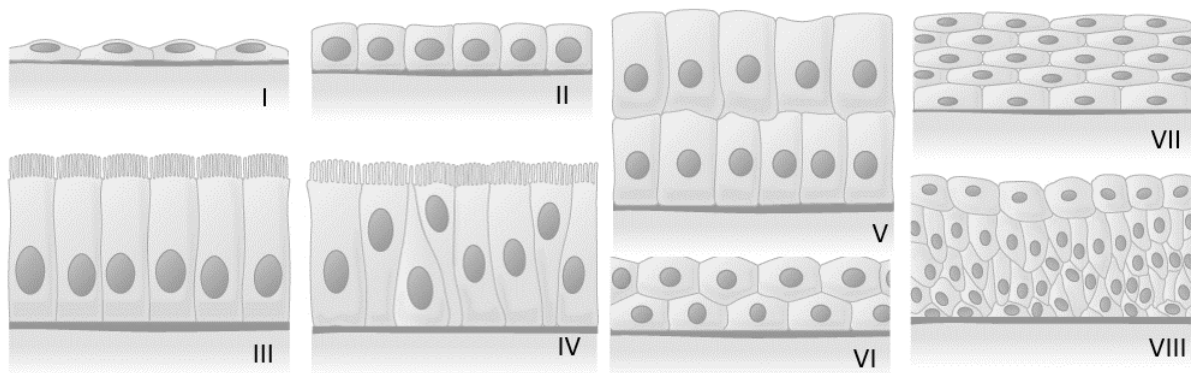


Figura 8.1: Diagramas mostrando los distintos tipos de epitelios del organismo: escamoso simple (*I*); cúbico simple (*II*); columnar simple (*III*); columnar pseudoestratificado (*IV*); columnar estratificado (*V*); cúbico estratificado (*VI*); escamoso estratificado (*VII*); y transicional (*VIII*). (Figura tomada de [3]).

8.5. Apéndice E: Simulación del ciclo vital del cáncer para un tumor primario con un alto potencial metastásico en el interior de un ducto mamario

<i>Red</i>	$s_x = 1000; s_y = 500; s_o = 500; p = 0.01.$
<i>Estados</i>	Para el órgano primario correspondiente con la mama – Esquema 2: $o_d = 250, o_e = 1, R^d = 5, v_x^t = 250, v_y^t = 250.$ Para el órgano secundario correspondiente con los huesos – Esquema 3: $o_s = 500.$
<i>Nutrientes</i>	Para el órgano primario – $R_1 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 500) \wedge (0 \leq v_y < 219)\}, R_2 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 500) \wedge (219 \leq v_y < 250)\}, B_{02} = \{\overline{\nu_{((0,1),(0,0))}}\}, R_3 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 500) \wedge (250 \leq v_y < 281)\}, B_{03} = \{\overline{\nu_{((0,0),(0,1))}}\}, R_4 = \{v \mid v \in V(G) : (0 \leq v_x < 500) \wedge (281 \leq v_y < 500)\}.$ Para el órgano secundario – $R_5 = \{v \mid v \in V(G) : (500 \leq v_x < 1000) \wedge (0 \leq v_y < 500)\}.$
<i>Crecimiento</i>	Avascular – $P_0^a = 1, K_a = 2.222 \times 10^2, r_a = 1.802 \times 10^{-2}, \Delta t = 2.996 \times 10^1, n_a = 20,$ generaciones del autómata: 21 (63 días). Vascular – $P_0^v = 2.222 \times 10^2, K_v = 5.556 \times 10^4, r_v = 7.199 \times 10^{-5}, \Delta t = 7.665 \times 10^2,$ generaciones del autómata: 321 (963 días).
<i>Migración</i>	Aparición de células migratorias – $\eta_{mig} = 1, K_{mig} = 5.0 \times 10^5,$ probabilidad de aparición 0.1. Movilidad – $\mu_{mig} = 1, \eta'_{mig} = 0.1, \mu_{max} = 100.$
<i>Metástasis</i>	Huesos – $\xi_{mic} = 0.981, \psi_{mic} = 6.0 \times 10^{-4}.$ Mama – $\xi_{mic} = 0.9571, \psi_{mic} = 1.0 \times 10^{-4}, \xi_{sc} = 5.0 \times 10^{-4}.$

Cuadro 8.1: Parámetros de la simulación.

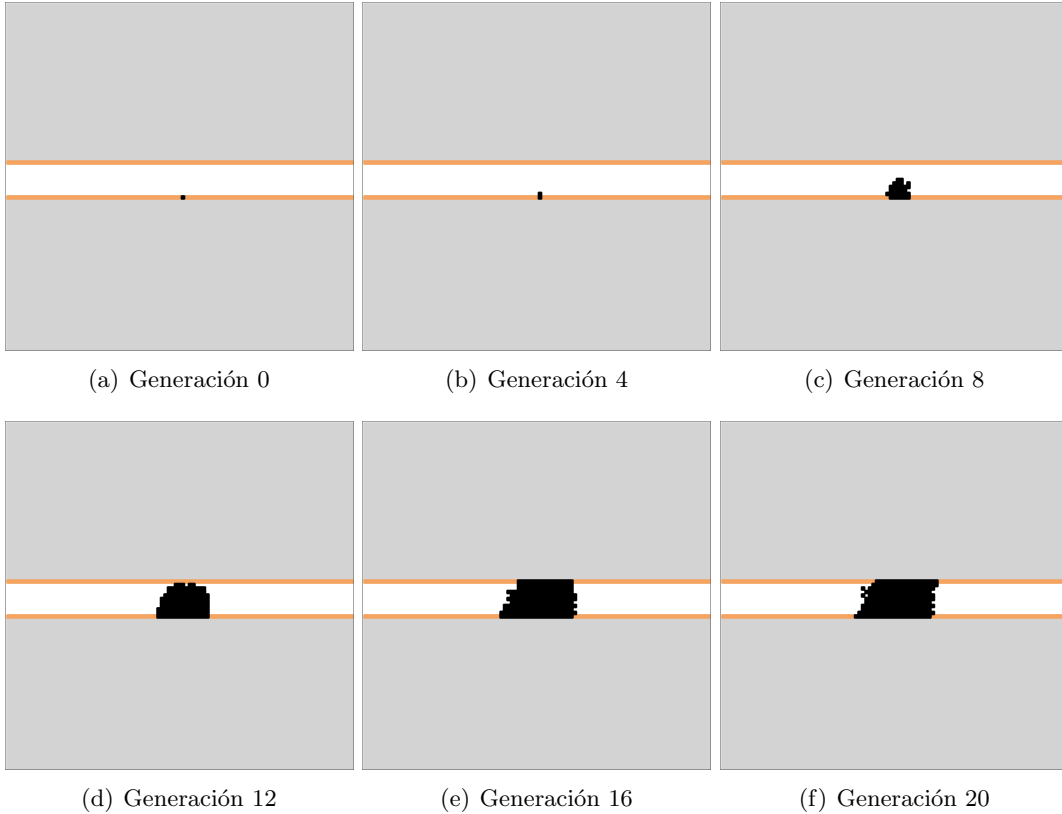


Figura 8.2: Apéndice E: visualizaciones de la simulación del autómata celular durante la etapa avascular. Las visualizaciones están organizadas en pares donde la primera se corresponde con la localización primaria y la segunda con la secundaria. El área mostrada posee dimensiones $[0, 10.5]mm \times [0, 10.5]mm.$

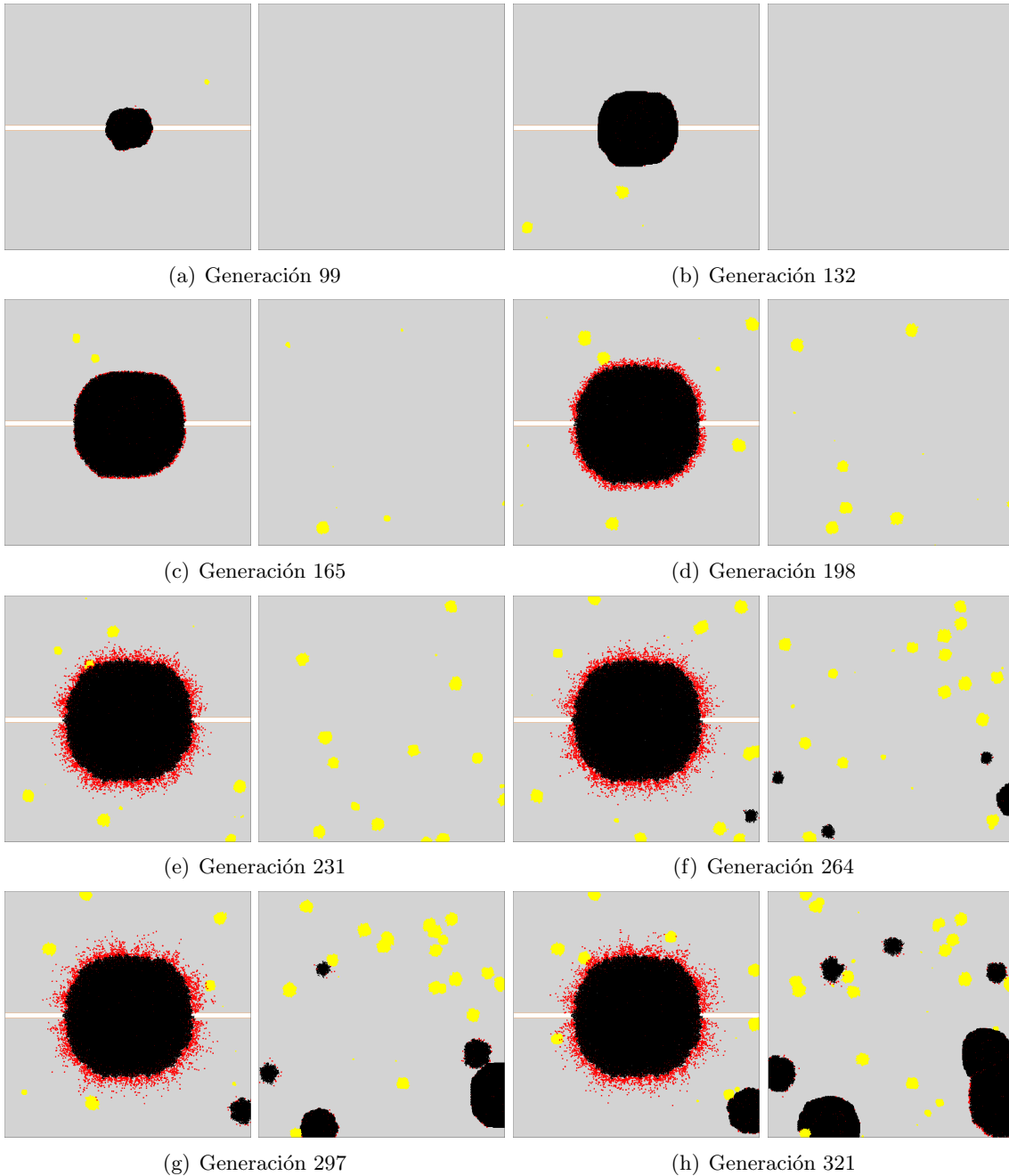


Figura 8.3: Apéndice E: visualizaciones de la simulación del autómata celular durante la etapa vascular. Las visualizaciones están organizadas en pares donde la primera se corresponde con la localización primaria y la segunda con la secundaria. El área mostrada para cada localización posee dimensiones $[0, 52.5]mm \times [0, 52.5]mm$.