



Escola Universitària d'Enginyeria
Tècnica Industrial de Barcelona
Consorci Escola Industrial de Barcelona

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Memòria-Pressupost

“SIMULACIÓ DE CREIXEMENT CEL·LULAR EN TUMORS”

TFG presentat per optar al títol de GRAU en
INGENIERIA BIOMÈDICA
per **Vanessa García García**

Barcelona, 14 d'Octubre 2014

Director: Ricardo Javier Príncipe Rubio
Departament de MF
Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

ÍNDEX MEMÒRIA

Índex memòria.....	1
Vist-i-plau.....	3
Resum.....	5
Resumen	5
Abstract.....	5
Agraïments.....	7
Capítol 1: Introducció.....	9
1.1. Objecte i abast.....	9
1.2. Especificacions bàsiques.....	10
Capítol 2: Plantejament.....	11
2.1. Planificació de les tasques.....	12
2.2. Estudi previ sobre tumors.....	12
2.2.1. Definició.....	12
2.2.2. Tipus i subtipus.....	13
2.2.3. Comportament i regles.....	15
2.3. Estudi previ sobre models computacionals.....	19
2.3.1. Autòmat cel·lular.....	19
2.3.2. ABM.....	20
2.4. Estudis i models sobre creixement de tumors.....	26
2.5. Solució adoptada.....	29
Capítol 3: Mètodes.....	30
3.1. Mètodes de càlcul i execució.....	30
3.2. Materials.....	34
3.3. Justificació.....	35
Capítol 4: Conclusions.....	36
Capítol 5: Normativa aplicada.....	37
Capítol 6: Bibliografia.....	39
6.1. Referències bibliogràfiques.....	39

6.2. Bibliografia de Consulta.....	40
Annexes a la memòria	
Annexe I Diagrama i model del simulador implementat a MatLab/Octave	
Annexe II Arxius .m	



VIST I PLAU D'AUTORIZACIÓ DE DEFENSA DE TFG

Jo, Director/a del TFG
dut a terme per l'estudiant/a:

Nom : Vanessa
Cognoms : García García
DNI : 39916903-N
Grau en Enginyeria : Biomèdica

ACREDITO:

Que l'estudiant/a ha assolit els requisits establerts en la normativa acadèmica dels estudis de Grau de l'Escola Universitària d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona i que es troba en condicions de realitzar, en la present convocatòria, la defensa del treball de fi de Grau que a continuació es relaciona:

Títol del TFG: Simulació de creixement cel·lular en tumors

I perquè consti, a petició de l'interessat i als efectes d'autorització de defensa de TFG, signo el present vist i plau.

Barcelona a, de de 20

El/la Director/a del TFG

Signatura:

RESUM

S'ha recollit informació sobre el comportament de les cèl·lules tumorals i dades estadístiques dels diferents paràmetres que defineixen el seu comportament. Degut al gran nombre de tipus com de subtipus de tumors, s'ha modelat un simulador centrat només en els canvis genètics de les cèl·lules. Així, es proporciona una eina d'ajut en la recerca biomèdica que s'espera que serveixi per a descriure el comportament del càncer i predir la seva evolució, així com per comparar els models teòrics.

RESUMEN

Se ha recopilado información sobre el comportamiento de las células tumorales y datos estadísticos de diferentes parámetros que podrían definir su comportamiento. Debido a la gran cantidad tanto de tipos como de subtipos de tumores, se ha modelizado un simulador centrado solamente en los cambios genéticos sufridos por las células. Así pues, se proporciona una herramienta de ayuda en la investigación biomédica que se espera sirva para describir el comportamiento del cáncer y predecir su evolución, al igual que poder contrastar modelos teóricos.

ABSTRACT

It has collected information on the behaviour of tumor cells and statistical data of different parameters that define its behaviour. Due to the large number both types and subtypes of tumors, it has modelled a simulator focused only on the genetic changes undergone by the cells. Thus, provides a tool to help in the research in biomedicine that is expected to used to describe the behaviour of the cancer and predicting its evolution, as well as to compare theoretical models.

AGRAÏMENTS

Vull agrair de tot cor l'ajuda i el suport que he tingut per part de tanta gent. Sobretot gràcies per la paciència que han tingut el membres de l'equip del BSC-CNS, en Mariano Vázquez, na Cristina Montanyola i en Xavier Rubio, gràcies per iniciar-me en el món de les simulacions amb ABM i per haver sigut tant amables. Gràcies al co-director Javier Príncipe per haver-me oferit suport i ajuda sempre que li he demanat i haver estat tan pacient i tan comprensiu.

Moltíssimes gràcies a l'investigador de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona, Roger Gomis, per facilitar-me l'accés a informació que necessitava i per ajudar-me a esclarir dubtes.

Per tot el suport que m'ha donat Juan Antonio Vera Nieto, que ha sabut animar-me per superar les adversitats, que ha estat el major suport tècnic informàtic i psicològic que he tingut mai, que m'ha ensenyat tant i m'ha fet estimar la informàtica i el software lliure, moltíssimes gràcies per tots els seus bons consells i per estar sempre disposat a donar un cop de mà.

Gràcies al departament de materials de l'EUETIB, sobretot a en Jordi Llumà, en Jordi Jorba, en Joan Solà i en Jose Maria Clavero, que des de el primer any que vaig començar els estudis han sigut com una família per a mi i han estat sempre per escoltar-me i donar molts bons consells.

Gràcies a la meva parella per haver estat al meu costat donant-me ànims en els moments més difícils que he patit durant la carrera i durant la realització d'aquest projecte.

CAPÍTOL 1: INTRODUCCIÓ

El següent treball s'ha realitzat partint com a base els resultats obtinguts en diferents investigacions d'arreu del món i realitzades per a diversos tipus de tumors. Aquestes investigacions, s'han dut a terme mitjançant diferents mètodes en quant a la recopilació de dades i en quant a la seva execució.

Primerament, es farà una breu introducció als tumors, els seus tipus i els mètodes d'investigació actuals. A més a més, es comentarà breument els diferents patrons computacionals que s'utilitzen en investigacions *in silico* sobre creixement de tumors.

1.1. Objecte i abast

La finalitat principal d'aquest projecte és modelitzar i reproduir el comportament de les cèl·lules tumorals en creixement.

Donat que el comportament cel·lular es realment complexe, depèn d'una infinitat de variables i encara hi ha processos fisiològics que no s'han arribat a comprendre del tot, es simplificarà el model a simular tenint en compte els esdeveniments més rellevants durant la reproducció cel·lular en teixits sans i tumorals.

1.2. Especificacions bàsiques

El següent treball es centrarà en les alteracions essencials en la fisiologia cel·lular que dicten el creixement de tumors malignes.

A continuació es mostren quines són aquestes alteracions més rellevants (Hanahan and Weinberg 2000):

1. Autosuficiència en senyals de creixement
2. Immunitat a les senyals inhibidores de creixement
3. Evasió a la apoptosi
4. Potencial de replicació il·limitat
5. Angiogènesi sustentada
6. Invasió tissular i metàstasi

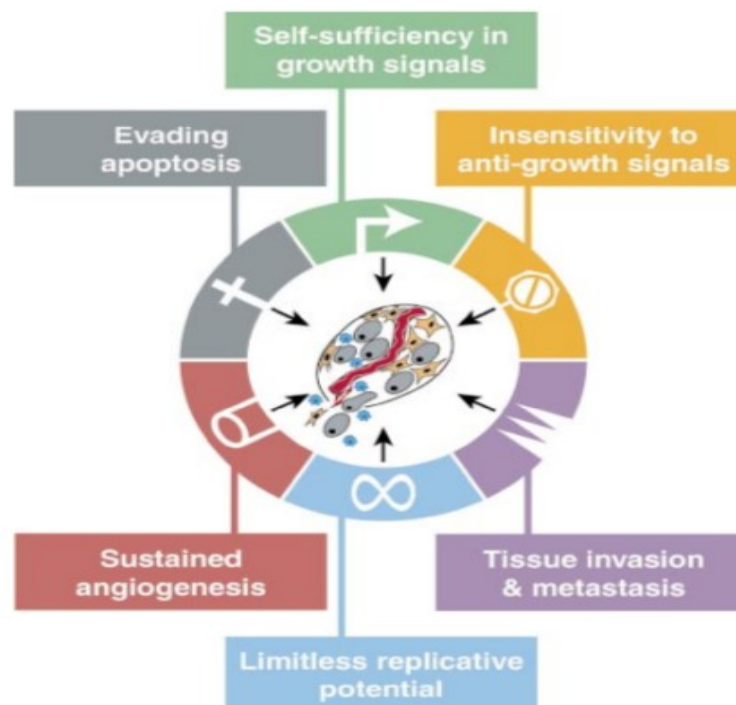


Figura 1. Representació esquemàtica de les 6 capacitats tumorals més rellevants en el seu comportament, descrites per D. Hanahan i R. Weinberg.

CAPÍTOL 2: PLANTEJAMENT

Per poder dur a terme aquest, com qualsevol altre treball, és necessària una bona planificació. Repartint la feina en diverses tasques senzilles per tal de reduir la complexitat dels problemes que comporten realitzar un projecte.

En aquest cas, atès que es tracta d'un software informàtic, el model de desenvolupament serà mixta entre model prototip i model en espiral.

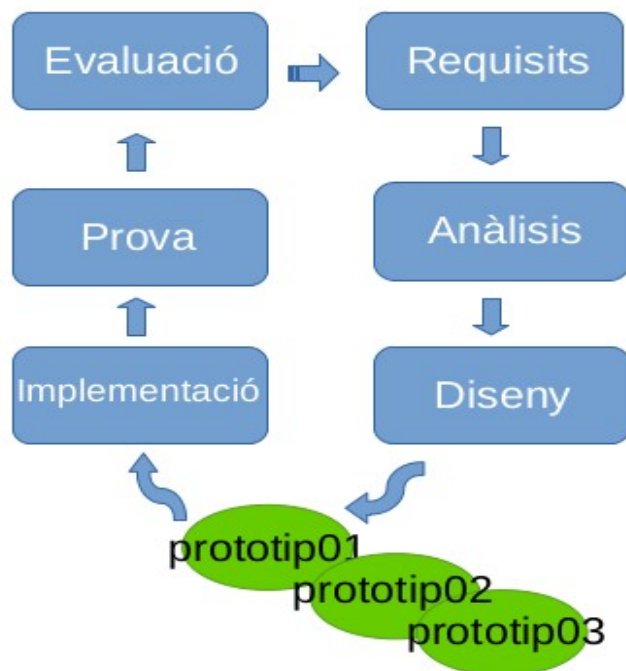


Figura 2. Diagrama de les fases de desenvolupament del programa simulador de creixement tumoral.

2.1. Planificació de les tasques

Començarem definint el problema, de forma general i després, poc a poc, més específicament.

Després es procedirà a fer un estudi bibliogràfic amb la finalitat de recollir informació vàlida i d'utilitat.

Un cop es compregui a fons el problema i es disposi de la informació adequada, es planificarà el simulador. Es definiran els requisits que haurà de complir, quines accions durà a terme i amb quins paràmetres es faran els càlculs necessaris.

A continuació, es proposarà el mètode amb el qual es representaran les dades visualment per fer-ho més entenedor.

S'analitzaran els resultats obtinguts comparant-los amb altres estudis semblants realitzats per fonts fiables, tal com investigadors de centres oficials o universitats.

Per últim, es valorarà la importància dels resultats, l'eficàcia del simulador, possibles millores, etc....

2.2. Estudi previ sobre tumors

2.2.1. Definició

El tumor és una malaltia genètica que sorgeix de mutacions a les cèl·lules somàtiques. Aquestes mutacions alteren el control de la proliferació (divisió incontrolada).

Els tumors es poden descriure com una massa anormal de teixit corporal. Les cèl·lules transformades formen una lesió neoplàstica que depenent del rati de creixement i de la seva invasivitat en el neoplasma poden ser de dos tipus:

- invasiva (carcinoma)
- benigna (adenoma)

Així doncs, el càncer (o tumor maligne) és el creixement descontrolat de cèl·lules anormals del cos i que, a més a més invadeixen el neoplasma (Ninh 2013).

Tant el rati de creixement com la invasivitat de les cèl·lules canceroses, són propietats causades per la mutació soferta i el conseqüent canvi de comportament en les cèl·lules.

Es parla de casos invasius quan la mida aproximada és de 10^6 cèl·lules, moment en el que el transport de nutrients es torna insuficient i comencen a formar-se nous capil·lars. Aquest esdeveniment s'anomena angiogènesis.

Un cop el tumor maligne ha començat a vascularitzar (formar nous capil·lars), aquest creixement incontrolat augmenta de velocitat i usualment s'observa metàstasis (migració a altres òrgans i/o teixits).

D. Hanahan i R. Weinberg van descriure a un article les diferències de fenotip entre cèl·lules sanes i tumorals. Hi ha 6 alteracions en la fisiologia cel·lular que dicten el creixement maligne, enumerades anteriorment a l'apartat de «1.2. Especificacions bàsiques».

2.2.2. Tipus i subtipus

Com ja s'ha comentat, els tumors poden ser benignes o malignes (càncer). Tots dos tipus es classifiquen segons el teixit del que deriven, és a dir, el tipus de teixit al que pertanyien les cèl·lules abans de patir la mutació i passar a ser cèl·lules tumorals.

Donat que ens centrarem només en els tumors malignes, es comentaran i enumeraran els tipus d'aquests. La seva classificació es pot fer segons el tipus de teixit allà on s'ha originat el tumor.

Els tipus de teixit animal es classifiquen en especialitzats i no especialitzats. Els especialitzats són el teixit muscular i el teixit nerviós. Els no especialitzats són l'epitelial i el connectiu.

En resum, els diferents tipus de teixits són:

1. especialitzats
 - a) teixit muscular
 - b) teixit nerviós

2. no especialitzats
 - a) teixit epitelial
 - b) teixit connectiu

Tant el teixit muscular com el teixit connectiu, malgrat no pertànyer al mateix grup, s'originen a partir del mesoderma. El càncer d'origen a teixits mesenquimatós (mesoderma) forma un dels tipus de càncer anomenat **sarcoma**.

Les cèl·lules canceroses provinents de teixit nerviós formen l'anomenat **glioma**, un altre tipus de tumor maligne.

Si el càncer s'origina a partir de cèl·lules del teixit epitelial, es forma càncer del tipus **carcinoma**.

I per últim, estan els càncers d'origen **limfoide** que provoquen leucèmia limfoide i d'origen **mieloide** que provoquen leucèmia mieloide.

Del primer tipus, el sarcoma, podem trobar subtipus com el liposarcoma (extremitats inferiors), el condrosarcoma (intramedul·lar) i el osteosarcoma (extrem de la diàfisis d'ossos llargs) entre altres.

Exemples de glioma (tumor cerebral) són el glioblastoma (glia), l'oligodendroglioma (oligodendrocits o precursors de la neuroglía) i ependimoma (4rt ventricle en nens i conducte ependimari en adults).

El carcinoma, un dels més comuns, es divideix en dos grans subgrups: epidermoides (pell) i adenocarcinoma (pulmó, mama, colon, pròstata, estomac, úter, etc...).

La leucèmia, pot ser de tipus limfoide, mieloide, una barreja dels dos tipus o del tipus Hodgkinià. Els limfomes es divideixen en tipus diferents segons les cèl·lules a les que afecti; pot ser a les cèl·lules B, les cèl·lules T i cèl·lules NK.

A continuació es mostra un esquema amb els tipus de tumors i la seva classificació segons els teixits d'origen que s'acaba d'explicar:

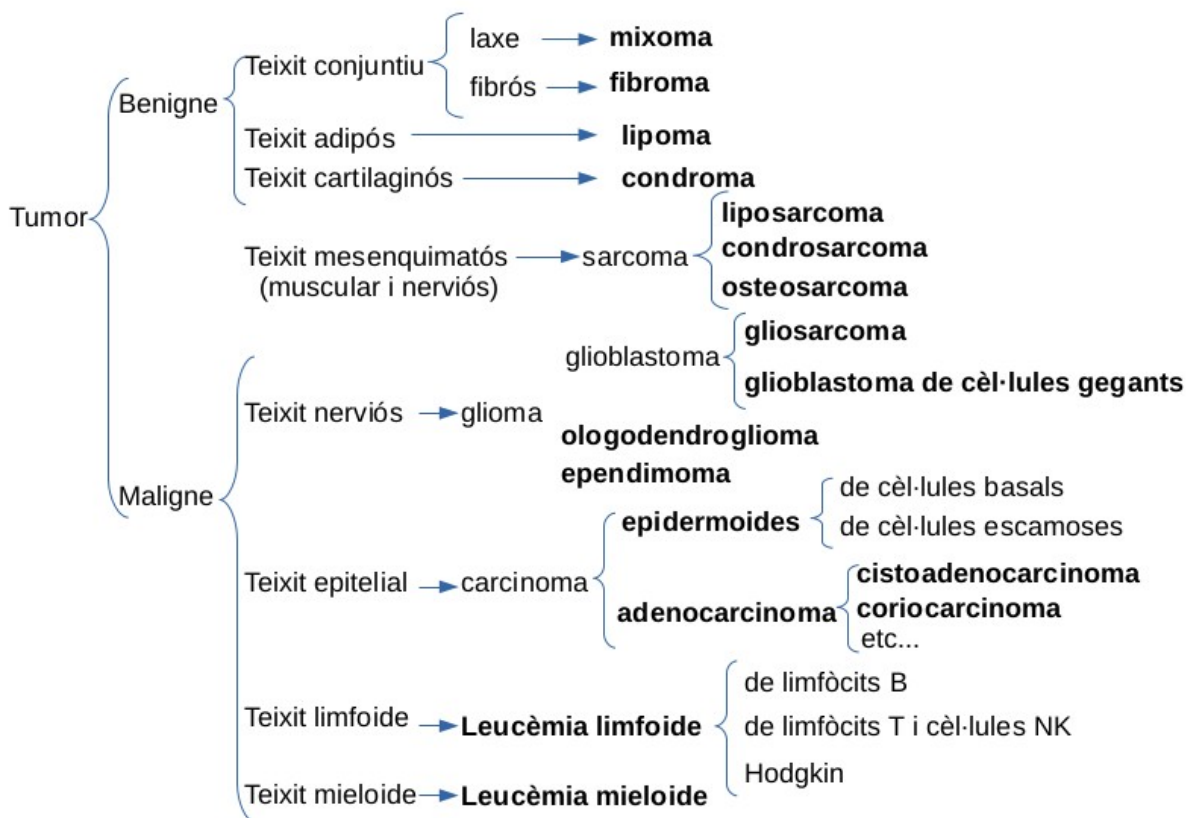


Figura 3. Esquema dels diferents tipus de tumors, segons el teixit d'origen, i alguns dels seus subtipus més comuns.

Segons la «American Cancer Society» hi ha 80 tipus diferents de tumors i cada any moren fins a 8 milions de persones arreu del món.

2.2.3. Comportament i regles

Tot i que les cèl·lules sanes gaudeixen d'uns certs mecanismes supressors de tumors, les contínues mutacions genètiques progressivament aconseguen que perdin eficàcia fins arribar al punt en que està descontrolat i cap mecanisme impedeix la proliferació dels tumors.

El més important d'aquests mecanismes supressors de tumors és el de **reparació de l'ADN**, que detecta i corregeix les mutacions. És un conjunt de processos a on es reparen aquelles molècules de l'ADN que han sofert un cert dany i, per tant, no codifiquen correctament el genoma corresponent (Darnell, et al. 2004).

Per prevenir l'aparició del càncer, és de gran importància controlar i **regular** els processos de divisió i multiplicació cel·lular. Les proteïnes que s'encarreguen de la **transducció de senyals**, i per tant, del control dels processos fisiològics, incloent-hi la proliferació, es sintetitzen en més del 20% dels gens inclosos al genoma humà. Una bona eina per controlar el creixement de tumors (Mayor 2009).

La destrucció de cèl·lules amb dany genètic irreversible pot evitar l'aparició del càncer. Aquest mecanisme es dut a terme per una cadena de senyals cel·lulars controlades genèticament i s'anomena **apoptosis** o mort cel·lular programada.

En resum, una cèl·lula sana pot patir un error de còpia al seu ADN durant la divisió cel·lular, i per tant, passar a tenir un codi genètic en mal estat.

És llavors quan entra en acció un dels mecanismes supressors de tumors que acabem d'esmentar. Es porta a terme la reparació de l'ADN. En cas que la reparació finalitzi correctament i s'hagi detectat i reparat l'error, la cèl·lula tornarà a ser una cèl·lula sana. En cas contrari, la cèl·lula portarà una mutació permanent al seu codi genètic.

Si els mecanismes reguladors de la transducció de senyals funciona correctament, la cèl·lula mutada estarà sota control en quant a la seva proliferació. Però, atès que ja no és una cèl·lula sana i té malmès el seu ADN, es desencadenarà una serie de processos i senyals que provocaran la mort a la cèl·lula, és a dir, l'apoptosis.

Però si aquests mecanismes reguladors de la transducció de senyals no funciona correctament, no hi haurà cap control sobre la proliferació de la cèl·lula mutada i, per tant, es dividirà incontroladament. Això portarà una major probabilitat d'errors en l'ADN durant les divisions, ja que s'efectuaran en un nombre molt més gran de vegades. Aquest errors conduiran a una gran acumulació de mutacions en la cèl·lula que acabarà esdevenint en un tumor i posteriorment en càncer.

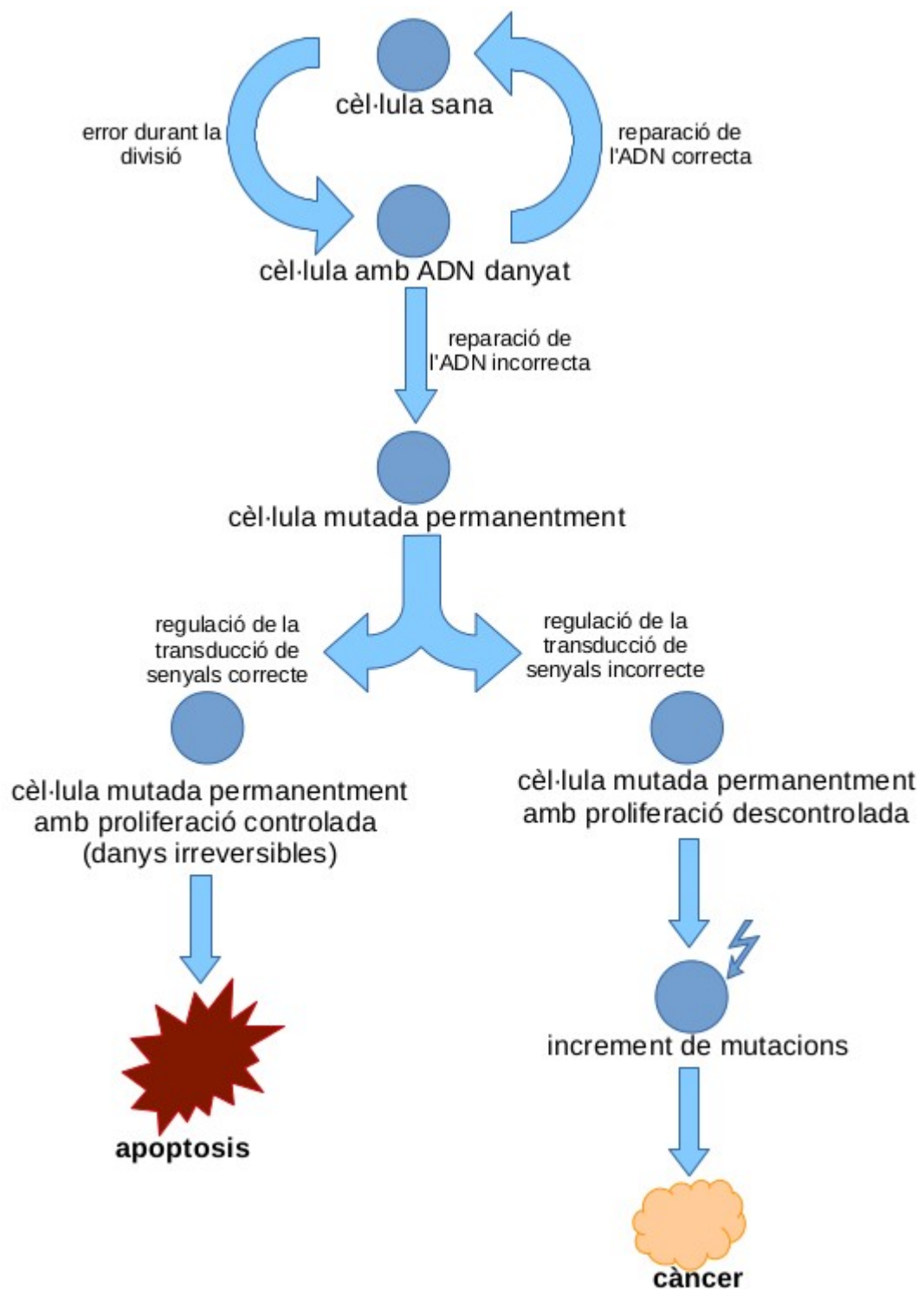


Figura 4. Diagrama representatiu dels processos i mecanismes supressors de tumors pels quals una cèl·lula sana arriba a originar un tumor.

Ara que sabem quins són els mecanismes que un cop mutada la cèl·lula no influeixen en el seu comportament, podem concloure que algunes de les mutacions inhibeixen aquests processos supressors de tumors. És a dir, que les cèl·lules perden part de les seves funcions normals, a més de perdre funcions adquirits durant la especialització, és a dir, quan la cèl·lula va madurar.

Aquesta manca de diferenciació cel·lular que comporta una falta de especialització (funció cel·lular), és anomenada **anaplasia**. A major diferenciació perduda, major malignitat de càncer i, per tant, la velocitat de creixement del tumor serà més gran.

Quan parlem de pèrdua de especialització, no només ens referim a la pèrdua de les funcions especials, sinó també a la pèrdua de la morfologia cel·lular.

Degut al creixement cel·lular incontrolat de les cèl·lules canceroses, aquestes desenvolupen capacitats per poder expandir-se cada cop més. Un cop adquirides aquestes habilitats, són capaces de penetrar i envair el teixits contigus; i a més a més, poden arribar a viatjar pels vasos sanguinis i/o limfàtics fins arribar a altres parts de l'organisme adherint-se a altres teixits i produint un altre tumor. Aquest fenomen es coneix a **metàstasis**, un dels majors perills del càncer que dificulta en gran mesura el seu tractament i la seva detecció precoç.

D'aquestes capacitats adquirides, sorgeixen una serie de característiques amb les que podem definir els tumors malignes.

Per tal de suplir la gran demanda energètica que comporta el ritme desmesurat de proliferació, el càncer té la capacitat de formar nous vasos sanguinis (angiogènesis) i així disposar de l'oxigen i els nutrients necessaris per continuar dividint-se i augmentar el ritme de proliferació.

Les cèl·lules sanes, estan adherides les unes a les altres ja que formen part d'un mateix teixit. Les cèl·lules canceroses necessites trencar aquestes unions amb l'estructura del teixit (pèrdua d'adherència cel·lular) i així poder envair més espai i seguir amb el creixement descontrolat.

El trencament de la unió entre cèl·lules d'un mateix teixit es degradat pel càncer segregant uns enzims trencadors de proteïnes (proteòlisis) que degraden la matriu extracel·lular i afavoreixen l'expansió del tumor.

Això els hi aporta més mobilitat als tumors malignes deixant la possibilitat que arribin a viatjar pel torrent sanguini (o limfàtic) i es formi un tumor secundari (metàstasis).

Totes aquestes habilitats adquirides per les cèl·lules canceroses tenen molt a veure amb els mecanismes supressors de tumors que s'han comentat al començament d'aquest apartat «2.2.3. Comportament i regles».

A continuació relacionarem els dos temes principal esmentats anteriorment.

Les mutacions genètiques responsables de transformar una cèl·lula sana en una tumoral es troben a 3 tipus generals de gens, que són:

1. Oncogens
2. Gens supressors de tumors
3. Gens reparadors d'ADN

El primer tipus, els **oncogens** són mutacions de protooncogens, naturals al nostre ADN i amb funcions normals i correctes.

Els oncogens alteren la homeostasi cel·lular (equilibri dinàmic dels processos fisiològics), és a dir, incapaciten la regulació de transducció de senyals de creixement, un dels mecanismes supressors de tumors (Branden, et al. 2002). Hi ha més d'un centenar d'oncogens descrits a la literatura biomèdica.

El segon tipus, els **gens supressors de tumors** són els que provoquen les senyals d'apoptosis (mecanisme supressor comentat anteriorment), i una mutació a aquests gens afavoreix la proliferació incontrolada sense poder detenir la divisió en cap moment.

El tercer tipus, els **gens de reparació d'ADN** són el mecanisme que torna una cèl·lula mutada en una cèl·lula sana altre cop; una mutació en aquests gens provocaria la incapacitat cel·lular de reparar cap cèl·lula mutada comportant un major risc de mutacions en cada divisió i augmentant la probabilitat d'originar un tumor maligne.

2.3. Estudi previ sobre models computacionals

2.3.1. Autòmats

Un autòmat cel·lular és un model matemàtic que descriu un sistema dinàmic realitzant els canvis en intervals discrets.

Els autòmats cel·lulars (CA) serveixen per simular sistemes allà on els agents (objecte de estudi) interactuen localment. Aquesta interacció local entre agents provoca un fenomen de comportament emergent, com és ara el creixement tumoral, fenomen emergent de la interacció cèl·lula-cèl·lula i de la interacció cèl·lula-entorn.

Hi ha altres mètodes de estudi on també s'observa el fenomen emergent a partir de les interaccions locals; com per exemple el sistema Llyndenmayer, utilitzat normalment per modelar el procés de creixement de les plantes.

L'avantatge dels CAs és que generen un gran espectre de patrons de comportament complex i capturen característiques essencials de sistemes reals de comportament d'auto-organització complexes.

2.3.2. ABM

Els models basats en agents (ABM per les seves sigles en anglès) són aquells que descriuen el sistema que simulem des del punt de vista de les parts que el constitueixen.

Anomenem agents a les parts que constitueixen el sistema que simulem amb ABM. Aquests agents es relacionen entre ells i amb l'entorn (o medi).

Per tant, podem definir un ABM com un conjunt d'agents, junt amb les seves relacions i el seu entorn en el que interactuen i mostren el seu comportament (Macal and North 2006).

En aquest tipus de model, els principals components són els agents i les seves interaccions entre ells i amb el medi, amb la possibilitat de canviar d'estat cada cop que interactuen.

Un agent és una entitat discreta amb objectius i comportament propi, o dit d'una altra manera, és una col·lecció d'entitats autònomes que prenen les seves pròpies decisions.

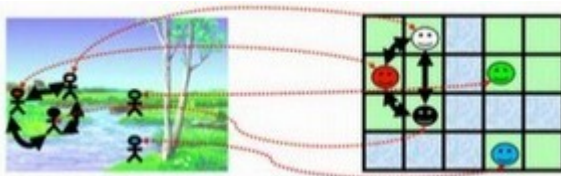


Figura 5. Representació visual del que serien les entitats del sistema objecte d'estudi, a l'esquerra; i els agents que representen aquestes entitats al ABM, a la dreta.

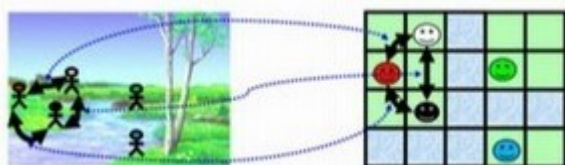


Figura 6. Representació de les interaccions que poden tenir les entitats del sistema d'estudi entre elles i amb el medi, a l'esquerra; i representació de les interaccions entre agents i amb el medi simulades al ABM, a la dreta.

Mitjançant aquest model, és molt fàcil agregar més agents a la simulació, així com noves propietats que siguin estudi d'interès. Es podria canviar tant el nivell de descripció del comportament dels agents com el nivell d'agregació. També és possible representar comportaments d'agent que depenguin de les interaccions que realitzin la resta d'agents (Bonabeau 2002).

S'ha de tenir en compte que el ABM no prediuen el futur, simplement ens ajuden a entendre i comprendre situacions reals i veure el problema des d'un punt de vista diferent. Això pot permetre trobar unes solucions que sense aquests models no podríem arribar a pensar.

El canvi estructural del procés serà un resultat del model, i la simulació s'iniciarà i acabarà amb la perspectiva dels agents. Aquests models es poden observar en múltiples dimensions, i és molt important el fenomen emergent que sorgeix a nivells majors (per exemple, un conjunt d'agents i les seves interaccions i les propietats que resulten d'aquest) (Macal and North 2006).

Un dels millors beneficis que ofereixen els ABM és que proporcionen una descripció natural del sistema molt propera a la realitat i, a més a més, són molt flexibles, donant la opció de ser modificats per a estudiar altres aspectes. A vegades, la informació més rellevant la trobarem a nivells superiors, és a dir, de les interaccions entre agents d'un tipus i el seu entorn amb un altre tipus d'agents amb els que també interactuen. L'entorn acostuma a ser simple i natural, permetent modificar i augmentant la complexitat dels agents per veure els diferents resultats en distintes condicions (Bonabeau 2002)(Macal and North 2006).

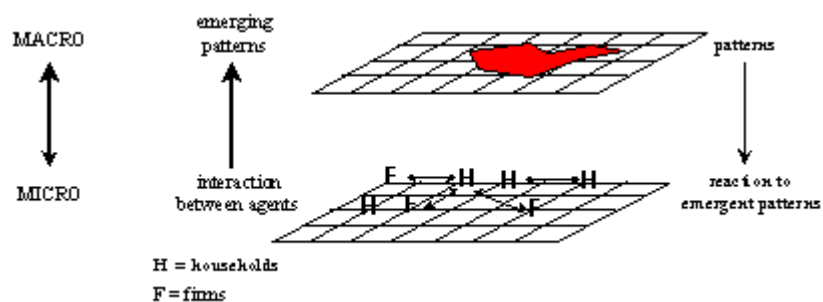


Figura 7. Descripció gràfica del fenomen emergent que sorgeix de la interacció dels agents a un nivell superior (Bonabeau 2002).

A continuació es mostren diversos dels diferents casos d'ús dels ABM (Bonabeau 2002):

- per obtenir informació de flux i trobar solucions de millora utilitzant diferents escenaris
- es pot fer des de la perspectiva de les activitats que el formen quan:
 1. el comportament no està definit clarament
 2. el comportament és massa complexe
 3. el model necessita validació i calibratge expert
 4. estocasticitat aplicada al comportament dels agents
- quan un agent té una representació natural
 1. es pot representar de forma discreta decisions i comportament (amb fronteres)
 2. importància a:
 - a) adaptació i canvi de l'agent
 - b) aprenentatge i comportament estratègic
 - c) relacions dinàmiques amb altres agents (formació i dissolució de relacions)
 - d) formació d'organitzacions i adaptació a aquesta, i que compregui importància en el nivell d'organització
 - e) component espacial en el seu comportament i interaccions
- quan hi hagi un fenomen emergent potencial:
 1. comportament individual no lineal que comporta una discontinuïtat no representable amb EDO's o EDP's (Richmond, et al. 2010) (Hwang, et al. 2011)
 2. comportament individual que mostra memòria, aprenentatge i adaptació
 3. accions entre agents amb heterogeneïtat i poden generar efectes d'entorn

Les simulacions cel·lulars poden ser de dos tipus:

1. models continus, representables mitjançant equacions diferencials i els resultats del qual són de les interaccions amb l'entorn
2. models basats en cèl·lules, representant el seu comportament a nivell individual, entre cèl·lules i amb l'entorn; aportant informació sobre el comportament emergent del sistema

Cap la possibilitat de combinar tots dos sistemes combinant les avantatges de cada tipus de mètode (Hwang, et al. 2011).

En la biologia, abans les simulacions es representaven mitjançant autòmats a nivell unicel·lular i ara, gràcies als ABM, cada cop més es representen i simulen a nivell multicel·lular amb espai i temps inclosos. Aquests models han aconseguit millorar el rendiment i la eficàcia en costos i temps de proves *in silico* (via simulació computacional) (Krishnamurthy 2012).

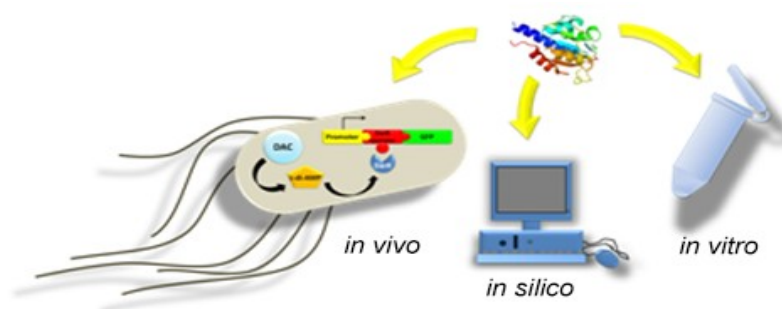


Figura 8. Explicació dels diferents termes emprats per indicar el mètode mitjançant el qual s'obtenen els resultats.

Els models es comporten de manera molt similar als teixits biològics, la seva importància recau en el resultat del comportament de les cèl·lules que en el seu conjunt generen patrons de comportament (fenomen emergent)(Hwang, et al. 2011)(Walker, et al. 2004).

El conjunt de **regles** que conforma el comportament dels agents són els processos complexos en cascada que originen interaccions intercel·lulars, informació genètica i senyals intracel·lulars; aquestes són de gran importància en l'estudi de formació tumoral, resposta micro-vascular davant d'isquèmia de miocardi i regeneració ossea entre d'altres (Thorne, et al. 2007).

Els resultats proporcionats pels ABM depenen molt de les regles empíriques extretes de l'experimentació i, és molt important acoblar els models als resultats experimentals en tots els estats del model a simular i validar aquests resultats iterant aquest acoblament entre resultats *in vitro* i resultats *in silico* (Thorne, et al. 2007)(Krishnamurthy 2012)(Walker, et al. 2004).

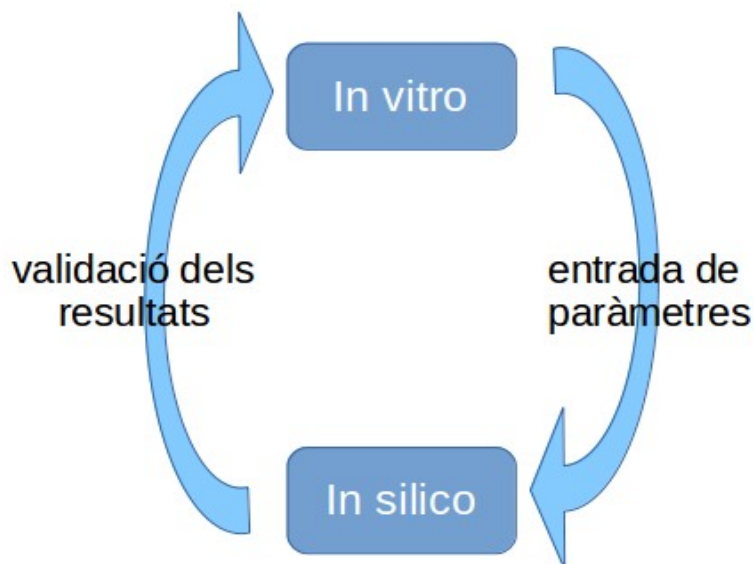


Figura 9. Diagrama dels passos a seguir en la iteració dels resultats entre dades «*in vitro*» i dades «*in silico*».

De la informació experimental sobre aquesta cascada de processos, es deriven les regles de comportament del agents (o cèl·lules). Cadascuna d'aquestes regles descriu la reacció de l'agent enfront un determinat estat propi i del seu agent veí més proper, i a les condicions específiques de l'entorn en aquell instant de temps (Krishnamurthy 2012). Degut al desconeixement d'alguns mecanismes intracel·lulars, es solen incorporar mesures estocàstiques de les dades de la experimentació (Thorne, et al. 2007).

És més comú representar cèl·lules individuals com agents en dos dimensions, i el seu entorn (*raster map*) sol contenir paràmetres rellevants en el seu comportament. El salt d'unitat de temps en la simulació, en el que es repetaix el conjunt de processos, es discret, dóna la possibilitat de ser des de milisegons fins a hores. La unitat escollida haurà de correspondre's amb la hipòtesis específica que es vol representar (Thorne, et al. 2007).

El **paradigma cèl·lula-agent** inclou comportaments com la mitosis (divisió), apoptosis (necrosis), migració i diferenciació. Les seves condicions de contorn, que depenen de l'objectiu de la simulació, poden ser obertes, tancades o periòdiques (anomenades també toroidals). L'entorn sempre contindrà informació sobre la matriu extracel·lular, les reaccions i els potencials químics i les forces externes i internes, entre altres (Thorne, et al. 2007)(Hwang, et al. 2011). Aquestes senyals externes procedents de l'entorn i/o d'altres cèl·lules, són els anomenats factors de transcripció (Krishnamurthy 2012).

2.4. Estudis i models sobre creixement de tumors

Tradicionalment es feien servir els CA amb equacions diferencials per descriure el creixement tumoral vascularitzat i no vascularitzat.

La utilització d'aquestes equacions diferencials pressuposa que l'estat del sistema és conseqüència de l'estat global previ.

En realitat, la cèl·lula es comporta segons la seva posició immediata i els canvia de l'entorn, i no d'acord amb l'estat global anterior del tumor.

Els objectius marcats avui en dia mitjançant els CA consisteix a descriure l'estat de cadascuna de les cèl·lules segons el seu entorn local.

Abbott et al. Van realitzar una investigació sobre la dinàmica i les interaccions dels marcadors amb models, anomenat CancerSim . Tenien l'objectiu de trobar semblances en mutacions pre-canceroses o processos que originin carcinogènesis. Estaven interessats en:

1. freqüència relativa de diferents vies de mutació (seqüències)
2. llargada/duració de les diferents vies
3. dependència de les vies amb diversos paràmetres associats als marcadors

Adamopoulos va dissenyar un model CA simple que basava el creixement tumoral en probabilitats bidimensionals, amb estructura lattice fixe. Ho feia mitjançant 3 estats de la cèl·lula (determinant el mecanisme d'interacció local):

- normal
- cancerosa immadura
- cancerosa madura

Els resultats van estar en concordància amb dades experimentals de cultius i models de creixement tumoral estadístic.

Bankhead i Heckedorf van utilitzar un CA que incorporava:

- simulació de red de regulació genètica simplificada
- control del comportament cel·lular i predicció de la etiologia del càncer
- us de morfologia histològica, tipus de cèl·lula, comportament estocàstic (específic per a models de DCIS)

**DCIS Ductal Carcinoma In Situ, forma comú de càncer de mama no invasiu.*

Ribba et al. van modelar un CA híbrid que:

- combina camps discrets i continus
- incorpora nutrients i fàrmacs (per sistema de simulació vascular en model 2D lattice)
- assessora en els tractament de quimioteràpia de limfoma no-Hodgkin (NHL)

Gerlee i Anderson dissenyaren un model de CA a on:

- cada cèl·lula tenia una red de respostes en micro-entorns que determinava el seu comportament
- el comportament era basat en entorns locals
- red de respostes modelada amb red neural *feed-forward* (subjecta a mutacions durant la divisió cel·lular)
- les cèl·lules reaccionen diferent amb l'entorn
- només sobreviuen les més ajustades quan l'espai i els nutrients estan limitats; per exemple, quan hi ha poca concentració d'O₂, els tumors amb morfologia digital (forma de dit) es compacten
- el model és híbrid entre continu i discret, això simula correctament la invasió tumoral, però no la dinàmica de evolució del creixement (aspecte important en la carcinogènesis)

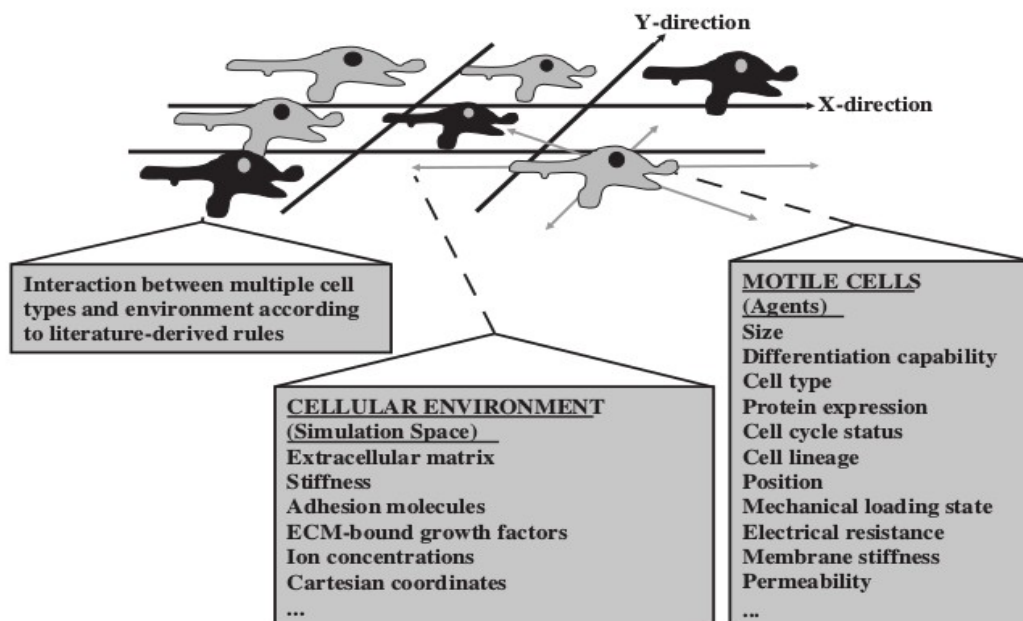


Figura 10. Exemple d'estructura d'un model basat en agents (ABM)(Thorne, et al. 2007) on es representen els agents, l'entorn i les interaccions.

Gervertz et al. van fer un estudi sobre l'impacte del creixement tumoral que disposava de:

- confinament físic imposat pels òrgans
- heterogeneïtat

Això aportava al model uns efectes de morfologia tissular i estructural. Van adaptar el model CA d'un per creixement de tumors esfèricament simètrics. Es va observar que hi havia major impacte quan el neoplasma creixia prop de les fronteres.

Respecte a les simulacions a gran escala, la computació d'alt rendiment amb GPU's en paral·lel ofereix la possibilitat de visualitzar els resultats en temps real amb un model simple de validació; comparant i contrastant les dades d'experimentació *in vitro* amb les dades resultants obtingudes *in silico* a la simulació; tot això a més a més d'obtenir un rendiment molt més gran (Richmond, et al. 2010).

Existeixen diferents eines i software d'ajut per al modelat de simulacions basades en agents; algunes inclouen taules de resultats, animacions, visualitzacions en 2D, incorporació d'algoritmes genètics, ús del model Monte-Carlo, etc... (Krishnamurthy 2012).

Els llenguatges més utilitzats són Java i C/C++. Tot i que el més important de les simulacions, al cap i a la fi, és el fet de contrastar resultats obtinguts *in silico* en front als resultats obtinguts de forma experimental, per tal d'assegurar que el model mimetitzava la realitat (Hwang, et al. 2011)(Walker, et al. 2004).

2.5. Solució adoptada

Per simular el creixement tumoral en un sistema multicel·lular es va dissenyar un CA (autòmat cel·lular) a on es descriuen les cèl·lules i el seu comportament mitjançant marcadors cancerosos del genoma d'aquestes.

S'estudia com les eines de simulació de CA poden aportar un model de creixement de tumors en diferents condicions.

Fent servir els marcadors com a senyals indicadores d'un canvi genètic. Aquests marcadors també seran representatius de l'estat en que es troba la cèl·lula i si aquesta encara es pot considerar com a cèl·lula sana o com a cèl·lula mutada.

Tots els marcadors, i també els mecanismes supressors de tumors que actuen abans de les mutacions que els incapaciten, van associats a uns paràmetres per tal de poder fer uns càlculs i unes aproximacions de quin serà el desenvolupament del tumor.

Les principals característiques que defineixen el simulador i els esdeveniments que representaran, és a dir, les premisses amb les que s'inicia van ser (Monteagudo and Santos 2012):

- les cèl·lules tenen un genoma associat amb diferents marcadors cancerígens (*hallmarks* en endavant)
- els marcadors activats indiquen que hi ha hagut una mutació
- la presència de marcadors defineix l'estat de les cèl·lules i el seu comportament mitòtic (durant la divisió cel·lular)
- els marcadors estan associats a una sèrie de paràmetres
- el sistema pot evolucionar a diferents dinàmiques

En aquest model s'utilitza un CA per simular el comportament de les cèl·lules, que depèn de molts marcadors cancerosos, i aquests defineixen l'estat de la cèl·lula i el seu comportament durant la mitosis.

Més endavant es detallen els paràmetres i les eines usades per implementar el model de simulador.

CAPÍTOL 3: MÈTODES

3.1. Mètodes de càlcul i execució

Per simular el comportament del creixement de les cèl·lules tumorals, s'han desenvolupat unes regles per a cada un dels marcadors essencials esmenats al començament d'aquest treball. És a dir, hi ha 7 marcadors que descriuen les alteracions essencials en la fisiologia cel·lular que dicten el creixement maligne de tumors:

1. **H1** creixement davant la manca de senyals normals «go» (senyals de divisió cel·lular)
2. **H2** creixement davant de senyals anti-creixement emeses per les cèl·lules veïnes, coneguts com a inhibidors de creixement (g).
A mesura que creix el tumor, oprimeix el teixit adyacent que envia missatges químics per detenir i frenar aquest creixement, però les cèl·lules malignes ignoren aquests missatges químics
3. **H3** evasió de la apoptosi (e)
En cèl·lules sanes, un nivell alt de dany genètic activa el suïcidi programat, les cèl·lules canceroses desvien aquest efecte.
4. **H4** habilitat per estimular la angiogènesis
Com que necessiten oxigen i nutrients per sobreviure, estimulen la construcció de nous vasos sanguinis

5. **H5** immortalitat efectiva, degut a la llargària del telòmer (t)

Les divisions màximes en cèl·lules sanes és menor a 100, perquè la DNA polimerasa és incapaç de replicar el cromosoma complet, la telomerasa doncs, es va escurçant en cada divisió cel·lular

Les cèl·lules canceroses produeixen enzims telomerasa en excés i afegeixen molècules als telòmers, excedint el límit de divisions cel·lulars

6. **H6** metàstasi, és la capacitat de envair altres teixits i distribuir-se a altres òrgans

7. **H7** inestabilitat genètica incrementa el rati de mutació

Els paràmetres associats als marcadors genètics que s'acaben de mencionar són:

- llarg telòmer (t) → 100 //variable
- rati mutació base (m) → 100.000 //variable
- evasió apoptosi (e) → 10
- inestabilitat genètica (i) → 100
- ignorar inhibidors de creixement (g) → 10
- apoptosi randomitzada (a) → 1.000

**tots els paràmetres son heretables de cèl·lula mare a cèl·lula filla.*

Com es va comentar al «capítol 2», s'han produït diversos prototips del simulador de creixement. Primerament es va realitzar un model senzill on es pogués veure la diferència entre model d'acció de masses (on totes les cèl·lules actuen amb totes) i el model espacial (on les cèl·lules actuen només amb les cèl·lules veïnes)

Model d'acció de masses

- modelo de creixement tumoral proposat pel Dr. Ting-Chao Chou al 2011
- es basa en lleis químiques i epidemiològiques amb barreja heterogènea (cada individu té les mateixes probabilitats d'interactuar amb un o altre individu, SIR model, per exemple)
- per una cèl·lula en certa posició espacial escollida al atzar, el resultat de la seva divisió o diferenciació es col·locarà en altra posició espacial al atzar, aquests processos són determinats estocàsticament

Model espacial

- un altre model comú usat en molts àmbits
- diferencia amb model de masses → la cèl·lula escollida al atzar col·locarà el resultat de la seva divisió o diferenciació en una posició al atzar de entre les veïnes, en comptes de qualsevol punt del món que simulem
- el conjunt de veïns és del tipus Moore (amb rang $r=1$; és a dir, distància Chebyshev de 1)
- la funció del model és similar a la del model d'acció de masses (canvia les cèl·lules amb les que pot interactuar la que ha estat escollida a l'atzar

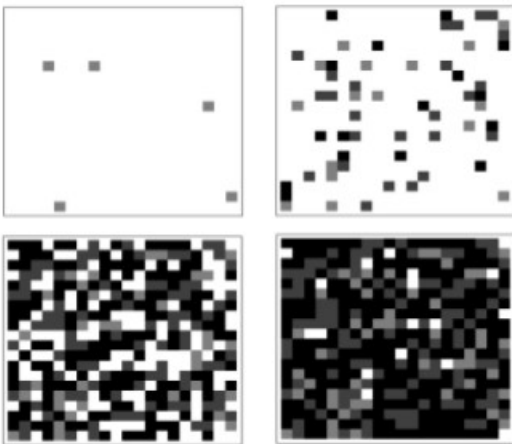


Figura 11. Resultats obtinguts per en Q. Ninh mitjançant un model d'acció de masses, iniciant des de dalt esquerra fins a baix dreta (Ninh 2013).

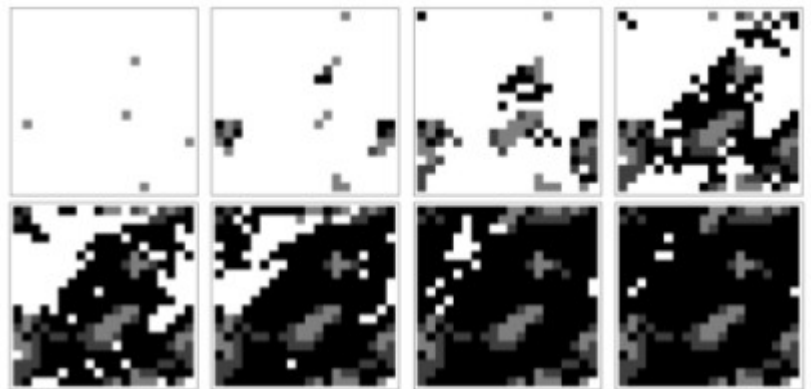


Figura 12. Resultats obtinguts per en Q. Ninh mitjançant un model espacial, iniciant des de dalt esquerra fins a baix dreta (Ninh 2013).

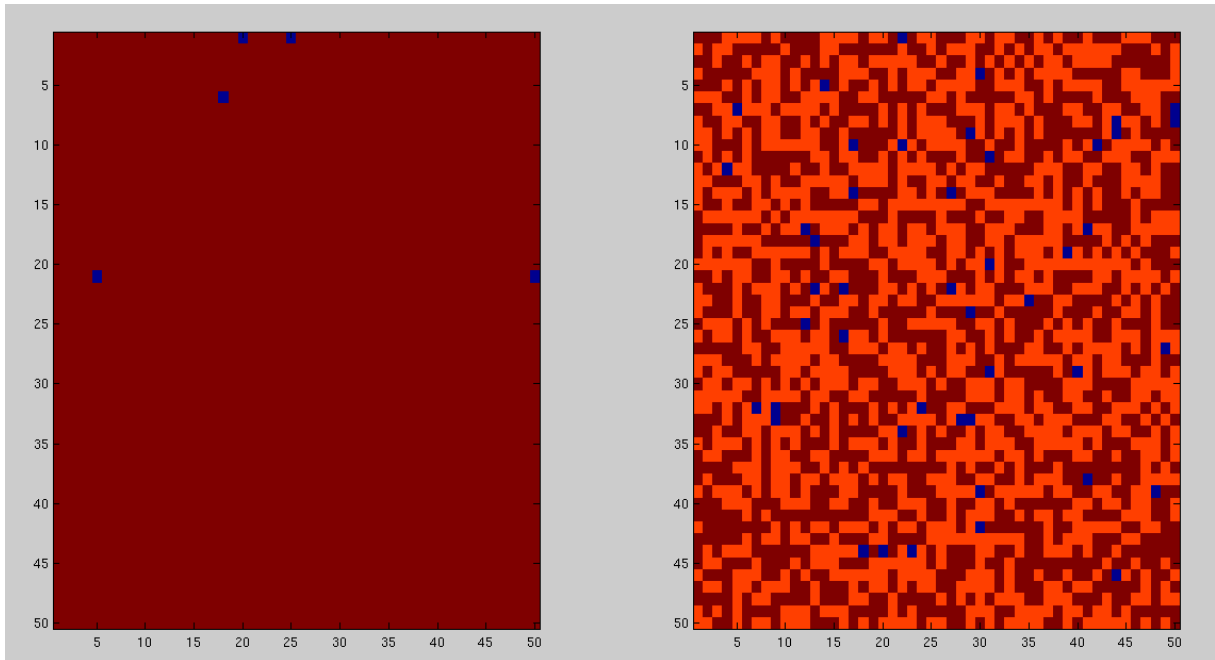


Figura 13. Resultats obtinguts amb el simulador MatLab/Octave, realitzant 10 iteracions amb una matriu de 50x50; a l'esquerra inici de la simulació, els punts vermells són espais buits i els blaus són cèl·lules vives i sanes; a la dreta després de les 10 iteracions, en aquest cas els punts vermells segueixen sent buits, però ara els punts taronges són cèl·lules vives sanes i els punts blaus són cèl·lules mortes.

Com observem, no apareixen cèl·lules mutades, això és degut a que els mecanismes de supressió de tumors actuen. Per això, es torna a repetir la execució del simulador fent moltes més iteracions, ja que d'aquesta manera hi haurà més mutacions i possiblement alguna d'aquestes evitarà els mecanismes supressors.

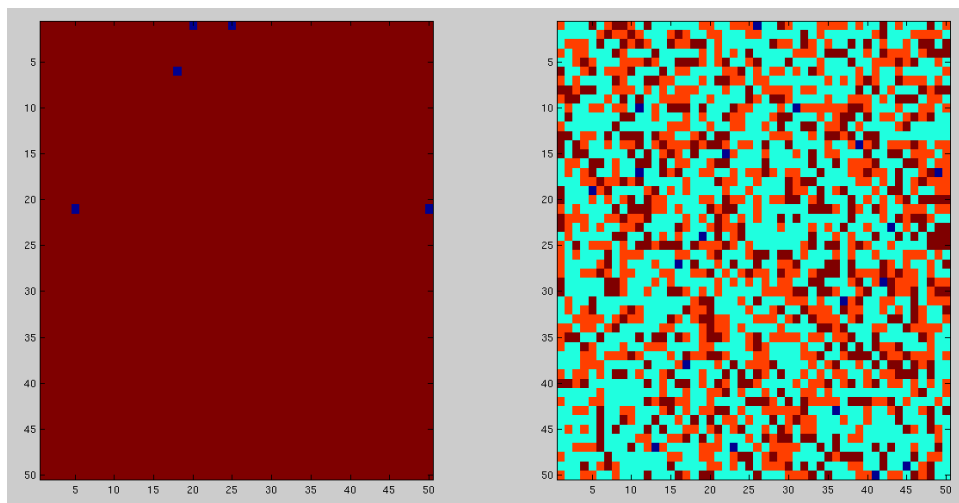


Figura 14. Aparició de cèl·lules mutades després de 100 iteracions amb el model d'acció de masses.

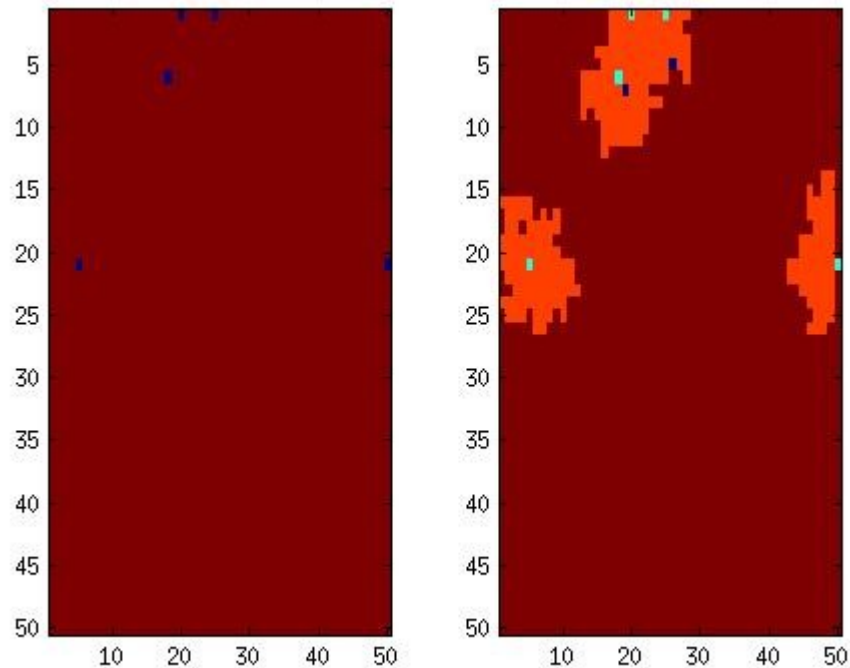


Figura 15. Resultat obtingut al realitzar 20 cicles en una matriu de 50x50 seguint el model espacial, els punts vermells són espais buits, els punts taronges són cèl·lules vives sanes, els punts blau clar són cèl·lules mortes i els punts blau fosc són cèl·lules mutades.

3.2. Materials

S'ha fet servir el software MatLab/Octave per modelitzar l'objectiu d'aquest estudi. MatLab és un software propietari però amb l'avantatge de disposar de moltíssims paquets amb funcions i algorismes que faciliten molt la confecció dels scripts per a càlculs complexos. Octave és la versió lliure (open source) i és perfectament compatible amb els arxius .m i .mat utilitzats a l'altre software, també compta amb uns bons repositoris de paquets

Totes les funcions i algorismes utilitzats són els que venen per defecte amb qualsevol dels dos programes. No ha sigut necessària la instal·lació de cap paquet addicional.

Després de tenir ben definit el model, i atès que al afegir més paràmetres i interaccions la complexitat del model augmenta, es fa molt difícil la programació del simulador mitjançant scripts.

Per tant, es passarà a implementar el model amb un llenguatge orientat a objectes i amb l'ajut d'una eina gràfica (IDE). Es farà servir Pandora, software per a l'ajut del modelat amb ABM creat per en Xavier Rubio membre del BSC-CNS.

Aquesta implementació en Pandora encara s'està portant a terme durant la redacció d'aquest TFG. Els models sempre es poden millorar, fer més complexes, incorporar nous tipus d'agents, més paràmetres, etc... És per això que es continuarà treballant en el model i s'espera que executant-lo a la supercomputadora MareNostrum de Barcelona, s'observi algun fenomen emergent que d'altre manera, en una computadora senzilla no es veuria, ja que no tracta el mateix nombre de dades i el càlcul es fa molt més lent.

3.3. Justificació

La recerca de dades *in vitro* o *in vivo*, és realment molt difícil. Els oncòlegs no tenen accés, i en el cas que el tinguin no estan autoritzats a facilitar-ne informació a terceres persones.

Els centres d'investigació biomèdica són la font fiable amb més dades per extreure paràmetres i estadístics per poder modelitzar el simulador. Però aquests centres no faciliten informació a qualsevol, i per un estudiant pot ser realment difícil trobar dades *in vitro* fiables i poder modelitzar i contrastar els resultats *in silico*.

CAPÍTOL 4: CONCLUSIONS

Després, i durant la realització d'aquest projecte, he pogut observar de prop la gran dificultat per obtenir dades de estudis biomèdics i, també, per trobar fonts fiables d'informació.

Hi ha molts projectes oberts a la col·laboració sobre estudis biomèdics, però hi ha molt poc per a recursos de estudis i investigacions que sigui d'accés públic.

Tot i així he aconseguit simular el creixement cel·lular de tumors i segueixo implementant el model en llenguatge orientat a objectes per tal de poder augmentar les dades, els paràmetres i la complexitat del model, així com guanyar estalvi de temps d'execució.

CAPÍTOL 5:

NORMATIVA APLICADA

Per una banda, s'ha fet servir MatLab, que està sota llicència privativa atès que es software propietari, però aquest ús només s'ha efectuat mitjançant els recursos de la universitat i, per tant, la llicència és la corresponent a la d'estudiants que té la UPC.

Per altra banda, la normativa aplicada a aquest projecte ha estat en major part la de la «GNU General Public License» per la part del simulador executat a Octave i la futura implementació, que encara està en curs, al software Pandora.

Tots dos estan sota llicència GPL, que és la llicència més utilitzada en el món del software i garanteix als usuaris finals la llibertat d'usar, estudiar, modificar i compartir (distribuir) el software. El seu propòsit és declarar que el software sota aquesta llicència es software lliure i protegir-lo d'intents d'apropiació que restringeixin les llibertats dels usuaris mencionades anteriorment.

Aquesta llicència va ser creada originalment per en Richard Stallman, fundador de *Free Software Foundation* (FSF) per el projecte GNU. A continuació s'enumeren els punts que conformen la GPL:

- Preàmbul
- Termes i condicions
 0. Definicions
 1. Codi Font
 2. Permisos bàsics
 3. Gestió digital de restriccions
 4. Còpies idèntiques
 5. Distribució de versions modificades del Codi Font

6. Distribució sense Codi Font
 7. Compatibilitat amb altres llicències
 8. Rescissió
 9. No és un contracte
 10. Llicenciament automàtic per a receptors
 11. Llicències de patents
 12. Llibertat o mort per al programa
 13. Límits geogràfics
 14. Revisions d'aquesta llicència
 15. Sol·licitud d'excepcions
 16. Limitació de garanties
 17. interpretació de la secció 15 i 16
- Com aplicar els termes al teu nou programari

CAPÍTOL 6:

BIBLIOGRAFIA

6.1. Referències bibliogràfiques

- Douglas Hanahan, Robert A Weinberg, and San Francisco, "The Hallmarks of Cancer Review" 100 (2000): 57-70.
- Andrew Q. Ninh, "Two Discrete Stochastic Cellular Automata Models of Cancer Stem Cell Proliferation," *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* 3, no. 5 (2013): 479-82, doi:10.7763/IJBBB.2013.V3.259.
- Darnell J. Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C. A., Krieger M., Scott M. P., Zipursky S. L., *Molecular Biology of the Cell (5ena Edició)*. Nova York: WH Freeman, ed. New York: WH Freeman, 5th ed., 2004.
- F Mayor Menéndez, "Mecanismos de Señalización Celular: Implicaciones Fisiopatológicas," *Monografías de La Real Academia Nacional ...*, 2009, <http://anales.ranf.com/index.php/mono/article/view/571/588>.
- Eric Bonabeau, "Agent-Based Modeling: Methods and Techniques for Simulating Human Systems.," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 Suppl 3 (May 14, 2002): 7280-87, doi:10.1073/pnas.082080899.
- Charles M Macal and Michael J North, "Introduction to Agent-Based Modeling and Simulation," 2006.
- Bryan C Thorne, Alexander M Bailey, and Shayn M Peirce, "Combining Experiments with Multi-Cell Agent-Based Modeling to Study Biological Tissue Patterning.," *Briefings in Bioinformatics* 8, no. 4 (July 2007): 245-57, doi:10.1093/bib/bbm024.
- Paul Richmond et al., "High Performance Cellular Level Agent-Based Simulation with FLAME for the GPU.," *Briefings in Bioinformatics* 11, no. 3 (May 2010): 334-47, doi:10.1093/bib/bbp073.
- E.V. Krishnamurthy, "Agent-Based Models in Synthetic Biology: Tools for Simulation and Prospects," *International Journal of Intelligent Systems and Applications* 4, no. 2 (March 09, 2012): 58-65, doi:10.5815/ijisa.2012.02.07.
- D C Walker et al., "The Epitheliome: Agent-Based Modelling of the Social Behaviour of Cells.," *Bio Systems* 76, no. 1-3 (2004): 89-100, doi:10.1016/j.biosystems.2004.05.025.
- Branden, N., Juaristi, J., Aguirre, V., Romero Benítez, M., *Oncogenes y genes supresores de tumores*. Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina UNNE, Cátedra de Bioquímica, 2002

6.2. Bibliografía de Consulta

- Yang Jiao and Salvatore Torquato, "Emergent Behaviors from a Cellular Automaton Model for Invasive Tumor Growth in Heterogeneous Microenvironments.," *PLoS Computational Biology* 7, no. 12 (December 2011): e1002314, doi:10.1371/journal.pcbi.1002314.
- Angel Monteagudo, José Santos, "A Cellular Automaton Model for Tumor Growth Simulation ´," 2012, 147-55.
- Ninh, "Two Discrete Stochastic Cellular Automata Models of Cancer Stem Cell Proliferation."
- Bonabeau, "Agent-Based Modeling: Methods and Techniques for Simulating Human Systems."
- Krishnamurthy, "Agent-Based Models in Synthetic Biology: Tools for Simulation and Prospects."
- Richmond et al., "High Performance Cellular Level Agent-Based Simulation with FLAME for the GPU."
- Thorne, Bailey, and Peirce, "Combining Experiments with Multi-Cell Agent-Based Modeling to Study Biological Tissue Patterning."
- Walker et al., "The Epitheliome: Agent-Based Modelling of the Social Behaviour of Cells."
- Minki Hwang, Marc Garbey, Scott A. Berceci, Roger Tran-Son-Tay, "NIH Public Access" 2, no. 3 (2011): 285-94, doi:10.1007/s12195-009-0078-2.Rule-Based.
- Macal and North, "Introduction to Agent-Based Modeling and Simulation."
- Rev Cubana and Invest Biom, "Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas" 30, no. 3 (2011).
- John H Gauthier and Phillip I Pohl, "A General Framework for Modeling Growth and Division of Mammalian Cells.," *BMC Systems Biology* 5, no. 1 (January 2011): 3, doi:10.1186/1752-0509-5-3.
- Paul Macklin et al., "Patient-Calibrated Agent-Based Modelling of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS): From Microscopic Measurements to Macroscopic Predictions of Clinical Progression.," *Journal of Theoretical Biology* 301 (May 21, 2012): 122-40, doi:10.1016/j.jtbi.2012.02.002.
- Esmail Mehrara, *Quantitative Analysis of Tumor Growth and Response to Therapy*, 2010.
- D Fernández Slezak et al., "Numerical Simulation of Avascular Tumor Growth," *Journal of Physics: Conference Series* 90 (November 01, 2007): 012049, doi:10.1088/1742-6596/90/1/012049.
- Gauthier and Pohl, "A General Framework for Modeling Growth and Division of Mammalian Cells."
- Keng-cheng Ang and Nanyang Walk, "Analysis of a Tumour Growth Model with MATLAB," n.d.
- Informe Anual, "Todos Contra El Cáncer," 2012.
- B-cell Cll et al., "WARNING: Article Could Not Be Rendered - Ouputting Plain Text.," no. c (n.d.): 2-6.
- Cristina-maria Dabu, "MATLAB in Biomodeling," n.d.
- Francisco Gonz and Miguel Mart, "Br. Francisco González Tutor: Dr. Miguel Martín," 2010.
- Stefan Hoehme and Dirk Drasdo, "A Cell-Based Simulation Software for Multi-Cellular Systems.," *Bioinformatics (Oxford, England)* 26, no. 20 (October 15, 2010): 2641-42, doi:10.1093/bioinformatics/btq437.
- Cosmina S Hogeia et al., "Computational Modeling of Solid Tumor Evolution via a General Cartesian Mesh/level Set Method," n.d., 1-37.
- Tesis De Licenciatura, "UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES Facultad de Ciencias Exactas Y Naturales Departamento de Computación," 2011, 1-65.
- Cancer Metastasis, "Irb Barcelona 2011 Annual Report," 2013, 2011-12.

James Michaelson et al., "Estimates of Breast Cancer Growth Rate and Sojourn Time from Screening Database Information," *Journal of Women's Imaging* 5, no. 1 (February 2003): 11-19, doi:10.1097/00130747-200302000-00003.

Exponential Growth Model and Gompertz Model, "Mathematical Models for Cancer Growth," n.d.

L Norton, "A Gompertzian Model of Human Breast Cancer Growth.," *Cancer Research* 48, no. 24 Pt 1 (December 15, 1988): 7067-71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3191483>.

Jair Zapata Pe and Alba Cristina Ortiz, "Uso de Modelos Matemáticos Para La Descripción Del Crecimiento de Tumores Cancerosos" 8, no. 14 (2010): 140-47.

Overview Proteins and Species Structures Literature, "Apoptosis Regulator, Bcl2," n.d., 2-3.

Alina Toma et al., "A Novel Method for Simulating the Extracellular Matrix in Models of Tumour Growth.," *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2012 (January 2012): 109019, doi:10.1155/2012/109019.

Xiangxin Zhu et al., "Predicting Simulation Parameters of Biological Systems Using a Gaussian Process Model.," *Statistical Analysis and Data Mining* 5, no. 6 (December 2012): 509-22, doi:10.1002/sam.11163.

TS Rappaport and RA Brickhouse, "A Simulation of Cellular System Growth and Its Effect on Urban in-Building Parasitic Frequency Reuse," *Vehicular Technology, IEEE ...*, 1999, http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=740107.

C Oana, O Dumitru, and B Shen, "MODELO MATEMÁTICO GENÉRICO ESTOCÁSTICO Y CREDIBILISTICO PARA CICLO CELULAR EN MAMÍFEROS," *Avances En Ciencias E Ingeniería*, 2010, <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323627679005>.

YF Mena, "Modelación Computacional Y Simulación de La Respuesta Inmune Humoral," *Serie Científica*, 2010, <https://publicaciones.uci.cu/index.php/SC/article/view/300>.

Jessica Ahmed et al., "CancerResource: A Comprehensive Database of Cancer-Relevant Proteins and Compound Interactions Supported by Experimental Knowledge.," *Nucleic Acids Research* 39, no. Database issue (January 2011): D960-7, doi:10.1093/nar/gkq910.

Sébastien Benzekry et al., "Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth.," *PLoS Computational Biology* 10, no. 8 (August 2014): e1003800, doi:10.1371/journal.pcbi.1003800.

João Fernandes et al., "Inhibition of Bladder Tumor Growth by Chitooligosaccharides in an Experimental Carcinogenesis Model," *Marine Drugs* 10, no. 12 (November 26, 2012): 2661-75, doi:10.3390/md10122661.

Shuomin Zhu et al., "MicroRNA-21 Targets the Tumor Suppressor Gene Tropomyosin 1 (TPM1).," *The Journal of Biological Chemistry* 282, no. 19 (May 11, 2007): 14328-36, doi:10.1074/jbc.M611393200.

The Cancer and Genome Atlas, "Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours.," *Nature* 490, no. 7418 (October 04, 2012): 61-70, doi:10.1038/nature11412.lbid.

Hanahan, Weinberg, and Francisco, "The Hallmarks of Cancer Review."

F Mayor Menéndez, "Mecanismos de Señalización Celular: Implicaciones Fisiopatológicas," Monografías de La Real Academia Nacional, 2009,

Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C. A., Krieger M., Scott M. P., Zipursky S. L., *Molecular Biology of the Cell* (5ena Edición). Nova York: WH Freeman .

Annexe I Diagrama i model del simulador implementat a MatLab/Octave

MODELO DE EVENTOS (no se tiene en cuenta ni H4, angiogénesis, ni H6, metástasis):

→ H1 crece sin señal “go”, H2 ignora inhibidores, H3 evasión apoptosis, H5 immortalidad telomero, H7 inestabilidad genética

```
//inicialización de variables
iteraciones=(0:100);
n=length(iteraciones);
*/tiempo=0;

telomer=zeros(5); */H5
telomer(:,:)=100;

ratioMutacion=zeros(5);
ratioMutacion(:,:)=100000;

*/marcadores:
marcadorH1=zeros(5);
marcadorH2=zeros(5);
marcadorH3=zeros(5);
marcadorH5=zeros(5);
marcadorH6=zeros(5);

*/ CONSTANTES:
evasonApoptosis=10; */ H3
inestabilidadGenetica=100; */H7
ignorarInhibidores=10; */H2
randomApoptosis=1000;
//inicialización de rejilla 125,000u
rejilla=zeros(5);
//1 sola célula no mutada en el centro de la rejilla
rejilla(3,3)=1;
    //parámetros
    //estados marcadores
marcadores(3,3)='';

function ListaEventos=planificación _mitosis()
    Tmin=5;
    Tmax=10;
    t=0;
    s=3; */numero de celulas
    ListaEventos=(1:s);
```

```

for i=1:s
    for j=1:s
        rejilla(i,j);
        ts=random(Tmin,Tmax);
        ListaEventos(i)=t+ts;
    end;
end;

```

```

ListaEventos=sort(ListaEventos);

```

```

iter=1;

```

```

while iter<=n

```

```

    tiempo=tiempo+ListaEventos(i);

```

```

    randomApoptosis()

```

```

    falloGenetico() // si H3 está ON, no hay apoptosis

```

```

    mitosis() // TRUE si los 3 siguientes TRUE

```

```

        señalesCrecimiento() // mínimo 2 vecinas en mitosis; si H1 está ON crece

```

```

        ignorarInhibidores() // si ignora y hay vecinas, las elimina

```

```

        largoTelomero() // si 0 y H5 OFF la célula muere

```

```

    if mitosis = TRUE then

```

```

        planificación_mitosis() // a célula madre e hija

```

```

        mutacion() // randomizado a la hija + posible activación marcadores

```

```

        aumentoMutacion() // si H7 está ON

```

```

        acortarTelomero() // a la madre y a la hija

```

```

    else planificación_mitosis() // a célula madre

```

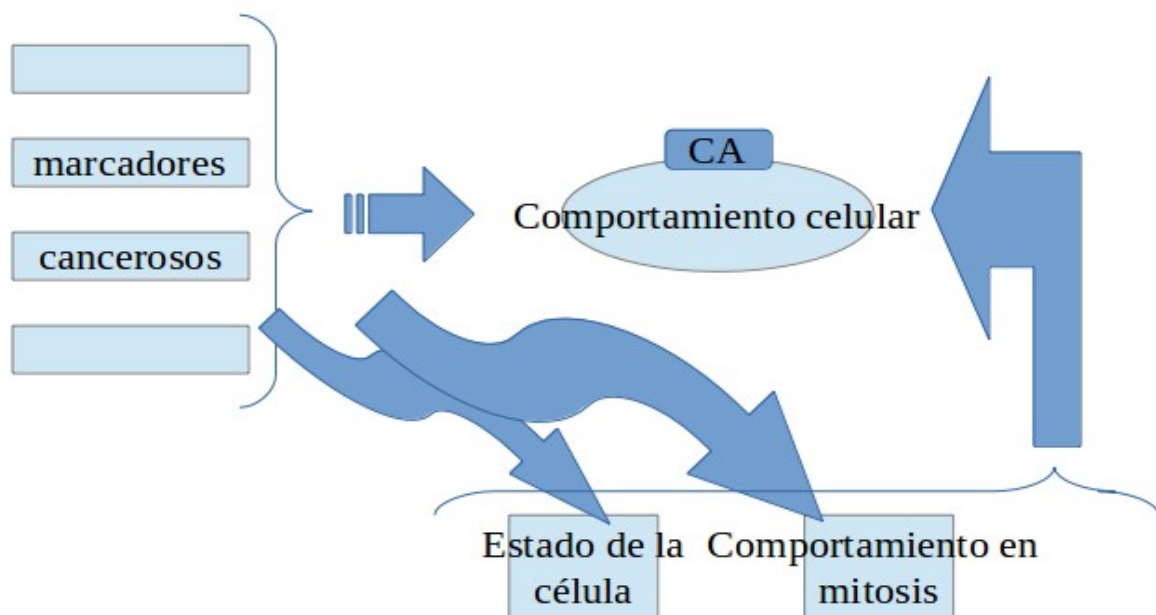
```

end;

```

5 veces 1,000 iteraciones → media

célula cancerígena si al menos 1 marcador activo



Annexe II Arxius .m

actEstado.m

```
function mundo=actEstado(mundo,tiposEstados)
[m,n]=size(mundo.estado);
for i=1:m
    for j=1:n
        if mundo.marcadores.ausenciaSigGo(i,j)==1 || mundo.marcadores.evacionApoptosis(i,j)==1 ||
mundo.marcadores.ignoraInhibidores(i,j)==1 || mundo.marcadores.inestabilidadGenetica(i,j)==1 ||
mundo.marcadores.inmortalTelomero(i,j)==1
            mundo.estado(i,j)=tiposEstados.mutada;
        end;
    end;
end;
```

actEventos.m

```
function eventosOrdenados=actEventos(mundo,eventosOrdenados,tiposEstados)
l=length(eventosOrdenados);
j=0;

for i=1:l
    x=eventosOrdenados(i).posicionX;
    y=eventosOrdenados(i).posicionY;
    if mundo.estado(x,y)==tiposEstados.viva || mundo.estado(x,y)==tiposEstados.mutada
        j=j+1;
        nuevosEventos(j)=eventosOrdenados(i);
    end;
end;
eventosOrdenados=nuevosEventos;
```

buscaHiija.m

```
function [posX,posY,libre]=buscaHija(listaVecinas, i,m,n,mundo,tiposEstados)
util=false;
while util==false
    vecina=ceil(4.*rand(1));
    if vecina==1
        posX=listaVecinas.arriba(i).x;
        posY=listaVecinas.arriba(i).y;
    end;
    if vecina==2
        posX=listaVecinas.izquierda(i).x;
        posY=listaVecinas.izquierda(i).y;
    end;
    if vecina==3
        posX=listaVecinas.abajo(i).x;
        posY=listaVecinas.abajo(i).y;
    end;
    if vecina==4
        posX=listaVecinas.derecha(i).x;
        posY=listaVecinas.derecha(i).y;
    end;

    if posX~=0 && posX~=m+1 && posY~=0 && posY~=n+1
        util=true;
    end;
%     fprintf('señal util: ');
%     fprintf('%i\n\n',util);
end;
```

```

if mundo.estado(posX,posY)==tiposEstados.vacia ||
mundo.estado(posX,posY)==tiposEstados.muerta
libre=true;
else libre=false;
end;

```

buscaSitio.m

```

function sitio=buscaSitio(mundo, x, y, tiposEstados)
[m,n]=size(mundo);
sitio=false;
s=0;
% fprintf('La celula en posicion: ');
% fprintf('%i\t',x,y);
% fprintf(' esta buscando sitio...\n');
%if x<m && x>1 && y<n && y>1
if x<m
    if mundo.estado(x+1,y)==tiposEstados.muerta || mundo.estado(x+1,y)==tiposEstados.vacia
        s=s+1;
%     fprintf('derecha ');
%     fprintf('%i\t',s);
    end;
end;
if x>1
    if mundo.estado(x-1,y)==tiposEstados.muerta || mundo.estado(x-1,y)==tiposEstados.vacia
        s=s+1;
%     fprintf('izquierda ');
%     fprintf('%i\t',s);
    end;
end;
if y<n
    if mundo.estado(x,y+1)==tiposEstados.muerta || mundo.estado(x,y+1)==tiposEstados.vacia

```



```

    s=s+1;
%    fprintf('arriba ');
%    fprintf('%i\t',s);
    end;
end;
if y>1
    if mundo.estado(x,y-1)==tiposEstados.muerta || mundo.estado(x,y-1)==tiposEstados.vacia
        s=s+1;
%    fprintf('abajo ');
%    fprintf('%i\t\n\n',s);
    end;
end;

if s>=1
    sitio=true;
end;

```

ciclo.m

```

function [mundo,t]=ciclo(mundo,t,nombreTxt,numCiclo)
load globales.mat
fi=fopen(nombreTxt,'a');
    fprintf(fi,'----INICIO ciclo ');
    fprintf(fi,'%i',numCiclo);
    fprintf(fi,'%s\n','----');

[contVacias,contVivas,contMutadas,contMuertas]=contador(mundo,tiposEstados);
c=contVivas+contMutadas;

clear evento ListaEventos;
[ListaEventos,evento,t]=planificacionMitosi(mundo,t,c);

```

```

eventosOrdenados=ordena(ListaEventos,evento);

%           APOPTOSIS
listaApoptosis=rndApoptosis(eventosOrdenados,randomApoptosis); % -----OK-----
listaFallos=randomInestabilidadGen(mundo,eventosOrdenados,radioEvasionApoptosi,fi);
% -----> fallecidas <-----
mundo=fallecidas(fi,mundo,eventosOrdenados,listaApoptosis,listaFallos,tiposEstados);

eventosOrdenados=actEventos(mundo,eventosOrdenados,tiposEstados);

%           MITOSIS
cond01=mitosisSig(mundo, eventosOrdenados,tiposEstados); % esto esta forzado a siempre 2!!---
cond02=mitosisInhibidor(mundo, eventosOrdenados, tiposEstados, radioInestabilidadgenetica); %
-----OK--
cond03=mitosisTelomero(mundo, eventosOrdenados, tiposEstados); % -----OK--
condiciones=struct('cond01',cond01,'cond02',cond02,'cond03',cond03);
mundo=mitosis2(mundo,eventosOrdenados,condiciones,tiposEstados,radioMutacion,fi);

    fprintf(fi,'---FIN ciclo ');
    fprintf(fi,'%i',numCiclo);
    fprintf(fi,'%s\n\n','---');
fclose(fi);

```

consecuencias.m

```
function mundo=consecuencias(mundo,eventosOrdenados,condiciones)
% propiedades hija heredadas
% aumento ratios
% etc..
l=length(eventosOrdenados);
mundo.prop.emisionSigGo(:,:)=0;
for i=1:l
    if condiciones(i)==true
        mundo.prop.largoTelomero=mundo.prop.largoTelomero-10; % telomero mas corto
        mundo.prop.emisionSigGo=1; % emision señales
        for j=1:5
            muta(j)=binornd(1,1/ratioMutacion);
        end;
        if mundo.marcadores.ausenciaSigGo==0
            mundo.marcadores.ausenciaSigGo=muta(1);
        end;
        if mundo.marcadores.evacionApoptosis==0
            mundo.marcadores.evacionApoptosis=muta(2);
        end;
        if mundo.marcadores.ignoraInhibidores==0
            mundo.marcadores.ignoraInhibidores=muta(3);
        end;
        if mundo.marcadores.inestabilidadGenetica==0
            mundo.marcadores.inestabilidadGenetica=muta(4);
        end;
        if mundo.marcadores.inmortalTelomero==0
            mundo.marcadores.inmortalTelomero=muta(5);
        end;
    end;
end;
end;
```

contador.m

```
function [contVacias,contVivas,contMutadas,contMuertas]=contador(mundo,tiposEstados)
```

```
[m,n]=size(mundo.estado);
```

```
contVacias=0;
```

```
contVivas=0;
```

```
contMutadas=0;
```

```
contMuertas=0;
```

```
for i=1:m
```

```
    for j=1:n
```

```
        if mundo.estado(i,j) == tiposEstados.vacia
```

```
            contVacias=contVacias+1;
```

```
        elseif mundo.estado(i,j) == tiposEstados.viva
```

```
            contVivas=contVivas+1;
```

```
        elseif mundo.estado(i,j) == tiposEstados.mutada
```

```
            contMutadas=contMutadas+1;
```

```
        elseif mundo.estado(i,j) == tiposEstados.muerta
```

```
            contMuertas=contMuertas+1;
```

```
        end;
```

```
    end;
```

```
end;
```

fallecidos.m

```
function mundo=fallecidas(fi,mundo,eventosOrdenados,listaApoptosis,listaFallos,tiposEstados)
```

```
l=length(listaApoptosis);
```

```
for i=1:l
```

```
    x=eventosOrdenados(i).posicionX;
```

```
    y=eventosOrdenados(i).posicionY;
```

```
    if listaApoptosis(i)==1 || listaFallos(i)==1
```

```
        mundo.estado(x,y)=tiposEstados.muerta;
```

```
        fprintf(fi,'fallecidas: ');
```

```
        fprintf(fi,'%d\t',x,y);
```

```
        fprintf(fi,'\n');
```

```
    end;
```

```
end;
```

generaMundo.m

```
function mundo=generaMundo(n)
```

```
% n tamaño un lateral del mundo
```

```
% -----PROPIEDADES-----
```

```
emisionSigGo=zeros(n);
```

```
largoTelomero=100*ones(n);
```

```
prop=struct('emisionSigGo',emisionSigGo,'largoTelomero',largoTelomero);
```

```
% -----MARCCADORES-----
```

```
ausenciaSigGo=zeros(n);
```

```
evasionApoptosis=zeros(n);
```

```
ignoraInhibidores=zeros(n);
```

```

inestabilidadGenetica=zeros(n);

inmortalTelomero=zeros(n);

marcadores=struct('ausenciaSigGo',ausenciaSigGo,'evasiónApoptosis',evasiónApoptosis,'ignoraInhibidores',ignoraInhibidores,'inestabilidadGenetica',inestabilidadGenetica,'inmortalTelomero',inmortalTelomero);

% -----ESTADO-----

estado=ones(n);

% -----MUNDO-----

mundo=struct('prop',prop,'marcadores',marcadores,'estado',estado);

% -----CELULA VIVA INICIAL-----

mundo.estado(ceil(n/2),ceil(n/2))=0.8;

```

herencia.m

```

function mundo=herencia(mundo, posX, posY, x, y,fi)

mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX,posY)=mundo.marcadores.ausenciaSigGo(x,y);
mundo.marcadores.evasiónApoptosis(posX,posY)=mundo.marcadores.evasiónApoptosis(x,y);
mundo.marcadores.ignoraInhibidores(posX,posY)=mundo.marcadores.ignoraInhibidores(x,y);
mundo.marcadores.inestabilidadGenetica(posX,posY)=mundo.marcadores.inestabilidadGenetica(x,y);
mundo.marcadores.inmortalTelomero(posX,posY)=mundo.marcadores.inmortalTelomero(x,y);

fprintf(fi,'herendado...\n');

fprintf(fi,'madre: ');fprintf(fi,'%d\t',x,y);fprintf(fi,'\n');

fprintf(fi,'marcadores de la MADRE: \n\t');

fprintf(fi,'ausenciaSigGo\t');

fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ausenciaSigGo(x,y));

```

```

fprintf(fi,'evasiónApoptosis\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.evasiónApoptosis(x,y));
fprintf(fi,'ignoraInhibidores\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ignoraInhibidores(x,y));
fprintf(fi,'inestabilidadGenética\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.inestabilidadGenética(x,y));
fprintf(fi,'inmortalTelomero\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.inmortalTelomero(x,y));

fprintf(fi,'hija: ');fprintf(fi,'%d\t',posX,posY);fprintf(fi,'\n');
fprintf(fi,'marcadores de la HIJA: \n\t');
fprintf(fi,'ausenciaSigGo\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX,posY));
fprintf(fi,'evasiónApoptosis\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX,posY));
fprintf(fi,'ignoraInhibidores\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX,posY));
fprintf(fi,'inestabilidadGenética\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX,posY));
fprintf(fi,'inmortalTelomero\t');
fprintf(fi,'%i\n\t',mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX,posY));

```

MAIN.m

```
clear all; close all; clc;
```

```
%load dadesMutadas.mat
```

```
load dadesMutaSanas.mat
```

```
mundo=actEstado(mundo,tiposEstados);
```

```
subplot(1,2,1)
```

```
imagesc(mundo.estado)
```

```

iter=20;
[mundo,t,Vacias,Vivas,Mutadas,Muertas]=pruebaIter(mundo,iter,t,tiposEstados);

subplot(1,2,2)
imagesc(mundo.estado)

[contVacias,contVivas,contMutadas,contMuertas]=contador(mundo,tiposEstados);
resultados(contVacias,contVivas,contMutadas,contMuertas);
fprintf('tiempo: ');
fprintf('%f\n',t);

```

mitosis.m

```

function mundo=mitosis(mundo,eventosOrdenados,condiciones,tiposEstados,radioMutacion,fi)
l=length(eventosOrdenados);
cambios=0;
[m,n]=size(mundo.estado);
listaVecinas=vecindario(mundo, eventosOrdenados);
celulasMitosis=0;
celulasHerencia=0;
conSitio=0;
sinSitio=0;

for i=1:l
    stop=false;
    if condiciones.cond01(i)==true && condiciones.cond02(i)==true &&
condiciones.cond03(i)==true
        %% añadir consecuecncias
        % telomero mas corto
        % propiedades hija heredadas

```



```

% aumento ratios

% emision señales de mitosis

% add mutacion hija --> 1/ratioMutaBase

% etc...

muestraCond(condiciones,i,fi);

celulasMitosis=contMitosis(celulasMitosis,fi);

%ocupadas=0;

while stop==false

    [posX,posY,libre]=buscaHija(listaVecinas, i,m,n,mundo,tiposEstados);

    fprintf(fi,'posicion X de la hija antes de nacer: ');

    fprintf(fi,'%i\n',posX);

    fprintf(fi,'posicion Y de la hija antes de nacer: ');

    fprintf(fi,'%i\n\n',posY);

    if mundo.estado(posX,posY)==tiposEstados.vacia ||
mundo.estado(posX,posY)==tiposEstados.muerta

        mundo.estado(posX,posY)=tiposEstados.viva;

% mundo.estado(posX,posY)=mundo.estado(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).p
osicionY);

    % CONSECUENCIAS:

    % emision señal Go

    %---la hija no debe emitir señales de mitosis

    %---

mundo.prop.emisionSigGo(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY)=1;

    % acortar telomero madre

mundo.prop.largoTelomero(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY)=mund
o.prop.largoTelomero(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY)-2;

    % acortar telomero hija

mundo.prop.largoTelomero(posX,posY)=mundo.prop.largoTelomero(eventosOrdenados(i).posicion
X,eventosOrdenados(i).posicionY);

```

```
fprintf(fi,'posicion X de la hija despues de nacer: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n',posX);
```

```
fprintf(fi,'posicion Y de la hija despues de nacer: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n\n',posY);
```

```
fprintf(fi,'valor de la i: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n\n',i);
```

```
mundo=herencia(mundo, posX, posY,i,eventosOrdenados,fi);
```

```
%-----
```

```
celulasHerencia=celulasHerencia+1;
```

```
mundo=mutacion(mundo, ratioMutacion, posX, posY);
```

```
cambios=cambios+1;
```

```
stop=true;
```

```
end;
```

```
end;
```

```
else noMitosis(fi, eventosOrdenados, i, condiciones);
```

```
end;
```

```
end;
```

```
resumMitosis(fi, celulasMitosis, celulasHerencia, conSitio, sinSitio);
```

```
fprintf('%i\n\n', libre);
```

```
mundo=actEstado(mundo, tiposEstados);
```

mitosisInhibidor.m

```
function cond02=mitosisInhibidor(mundo, eventosOrdenados, tiposEstados,
ratioInestabilidadgenetica)

l=length(eventosOrdenados);
stop=false;
cond02=(1:l);

for i=1:l
    x=eventosOrdenados(i).posicionX;
    y=eventosOrdenados(i).posicionY;
    if mundo.marcadores.ignoraInhibidores(x,y)==1
%       fprintf('SI tiene el marcador ignoraInhibidores\n');
        cond02(i)=true;
        if binornd(1,1/ratioInestabilidadgenetica)==1
            while stop==false
                killed=randi(l,1);
                if killed ~= i
                    stop=true;
                    fprintf('a esta la eliminan... ');
                    fprintf('%i\n',killed);

mundo.estado(eventosOrdenados(killed).posicionX,eventosOrdenados(killed).posicionY)=tiposEstados.muerta;

                    end;
                end;
            end;
        else
%       fprintf('NO tiene el marcador ignoraInhibidores\n');
            cond02(i)=buscaSitio(mundo, x, y, tiposEstados);
        end;
    end;
end;
```

mitosisSig.m

```
function cond01=mitosisSig(mundo, eventosOrdenados,tiposEstados)
```

```
[m,n]=size(mundo.estado);
```

```
l=length(eventosOrdenados);
```

```
cont=0;
```

```
cond01=(1:l);
```

```
for k=1:l
```

```
    i=eventosOrdenados(k).posicionX;
```

```
    j=eventosOrdenados(k).posicionY;
```

```
    if mundo.marcadores.ausenciaSigGo(i,j)==0
```

```
        if i<m
```

```
            if mundo.estado(i+1,j)==tiposEstados.viva || mundo.estado(i+1,j)==tiposEstados.mutada
```

```
                cont=cont+1;
```

```
            end;
```

```
        end;
```

```
        if i>1
```

```
            if mundo.estado(i-1,j)==tiposEstados.viva || mundo.estado(i-1,j)==tiposEstados.mutada
```

```
                cont=cont+1;
```

```
            end;
```

```
        end;
```

```
        if j<n
```

```
            if mundo.estado(i,j+1)==tiposEstados.viva || mundo.estado(i,j+1)==tiposEstados.mutada
```

```
                cont=cont+1;
```

```
            end;
```

```
        end;
```

```
        if j>1
```

```
            if mundo.estado(i,j-1)==tiposEstados.viva || mundo.estado(i,j-1)==tiposEstados.mutada
```

```
                cont=cont+1;
```

```
            end;
```

```
    end;
end;
if cont >=2 || mundo.marcadores.ausenciaSigGo(i,j)==1
    cond01(k)=1;
else cond01(k)=0;
end;
end;
```

mitosisTelomero.m

```
function cond03=mitosisTelomero(mundo, eventosOrdenados, tiposEstados)
```

```
l=length(eventosOrdenados);
```

```
cond03=(1:l);
```

```
for i=1:l
```

```
    x=eventosOrdenados(i).posicionX;
```

```
    y=eventosOrdenados(i).posicionY;
```

```
    if mundo.prop.largoTelomero(x,y)<=0 && mundo.marcadores.inmortalTelomero(x,y)==0
```

```
        mundo.estado(x,y)=tiposEstados.muerta;
```

```
        cond03(i)=false;
```

```
    else cond03(i)=true;
```

```
    end;
```

```
end;
```

mutacion.m

```
function mundo=mutacion(mundo, ratioMutacion, posX, posY)
hallmarks=(1:5);

for j=1:5
    if mundo.marcadores.inestabilidadGenetica(posX, posY)==1
        IG=100;
    else IG=1;
    end;
    hallmarks(j)=binornd(1, IG/ratioMutacion);
    if hallmarks(j)==1
        fprintf(fi, 'mutada: ');
        fprintf(fi, '%i\t', posX, posY);
        fprintf(fi, '\n\n');
    end;
end;

if mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX, posY) ~= 1
    mundo.marcadores.ausenciaSigGo(posX, posY)=hallmarks(1);
end;

if mundo.marcadores.evacionApoptosis(posX, posY) ~= 1
    mundo.marcadores.evacionApoptosis(posX, posY)=hallmarks(2);
end;

if mundo.marcadores.ignoraInhibidores(posX, posY) ~= 1
    mundo.marcadores.ignoraInhibidores(posX, posY)=hallmarks(3);
end;

if mundo.marcadores.inestabilidadGenetica(posX, posY) ~= 1
    mundo.marcadores.inestabilidadGenetica(posX, posY)=hallmarks(4);
end;

if mundo.marcadores.inmortalTelomero(posX, posY) ~= 1
    mundo.marcadores.inmortalTelomero(posX, posY)=hallmarks(5);
end;
```

ordena.m

```
function eventosOrdenados=ordena(ListaEventos,evento)
```

```
l=length(ListaEventos);
```

```
for i=1:l
```

```
    for j=1:l
```

```
        if ListaEventos(i)==evento(j).saltoTiempo
```

```
            eventosOrdenados(i)=evento(j);
```

```
        end;
```

```
    end;
```

```
end;
```

planificacionMitosi.m

```
function [ListaEventos,evento,t]=planificacionMitosi(mundo,t,c)
```

```
%clear evento ListaEventos;
```

```
Tmin=5;
```

```
Tmax=10;
```

```
contador=0;
```

```
ts=(1:c);
```

```
% evento=(1:c); error al convertir double to struct!! NO DESCOMENTAR
```

```
[n,m]=size(mundo.estado);
```

```
for i=1:n
```

```
    for j=1:m
```

```
        if (mundo.estado(i,j) < 1) && (mundo.estado(i,j) > 0)
```

```
            contador=contador+1;
```

```
            posX=i;
```

```
            posY=j;
```

```

    ts(contador)=Tmin+(Tmax-Tmin).*rand(1);
    evento(contador)=struct('posicionX',posX,'posicionY',posY,'saltoTiempo',ts(contador));
end;
end;
end;

ListaEventos=sort(ts);
t=t+ts(length(ListaEventos));

```

randomInestabilidadGen.m

```
function listaFallos=randomInestabilidadGen(mundo,eventosOrdenados,radioEvasionApoptosi,fi)
```

```

l=length(eventosOrdenados);
clear listaFallos;
listaFallos=(1:l);

for i=1:l
    x=eventosOrdenados(i).posicionX;
    y=eventosOrdenados(i).posicionY;
    if mundo.marcadores.evasionApoptosis(x,y)==0 % H3 OFF
        % numero marcadores/ratioEvasionApoptosis
        numeroMarcadores=Marcadores(mundo,x,y);
        if numeroMarcadores ~= 0
            listaFallos(i)=binornd(1,numeroMarcadores/ratioEvasionApoptosi);
            if listaFallos(i)==1
                fprintf(fi,'fallo Inestabilidad Genetica: ');
                fprintf(fi,'%i\t',x);
                fprintf(fi,'%i\n',y);
            end;
        else listaFallos(i)=0;
    end;
end;

```



```
    end;  
else listaFallos(i)=0;  
end;  
end;
```

resultados.m

```
function resultados(contVacias,contVivas,contMutadas,contMuertas)
```

```
fprintf('Numero de celdas vacias: ');
```

```
fprintf('%i\n',contVacias);
```

```
fprintf('Numero de celulas vivas: ');
```

```
fprintf('%i\n',contVivas);
```

```
fprintf('Numero de celulas mutadas: ');
```

```
fprintf('%i\n',contMutadas);
```

```
fprintf('Numero de celulas muertas: ');
```

```
fprintf('%i\n',contMuertas);
```

resumMitosis.m

```
function resumMitosis(fi,celulasMitosis,celulasHerencia,conSitio,sinSitio)
```

```
fprintf(fi,'numero de celulas en mitosis: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n',celulasMitosis);
```

```
fprintf(fi,'numero de celulas que heredan: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n',celulasHerencia);
```

```
fprintf(fi,'celulas con sitio: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n',conSitio);
```

```
fprintf(fi,'celulas sin sitio: ');
```

```
fprintf(fi,'%i\n',sinSitio);
```

rndApoptosis.m

```
function listaApoptosis=rndApoptosis(eventosOrdenados,randomApoptosis)
```

```
l=length(eventosOrdenados);
```

```
listaApoptosis=binornd(ones(1,l),1/randomApoptosis);
```

```
for i=1:l
```

```
    if listaApoptosis(i)==1
```

```
        fprintf('celula muerta por apoptosis: ');
```

```
        fprintf('%d\t\n',eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY);
```

```
    end;
```

```
end;
```

vecindario.m

```
function listaVecinas=vecindario(mundo, eventosOrdenados)
```

```
clear listaVecinas;
```

```
[m,n]=size(mundo.estado);
```

```
l=length(eventosOrdenados);
```

```
arriba=struct([]);
```

```
izquierda=struct([]);
```

```
abajo=struct([]);
```

```
derecha=struct([]);
```

```
for i=1:l
```

```
    arriba(i).x=eventosOrdenados(i).posicionX;
```

```
    arriba(i).y=eventosOrdenados(i).posicionY+1;
```

```
    if arriba(i).y==n+1
```

```
        arriba(i).y=n;
```

```
    arriba(i).estado=mundo.estado(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY);
```

```
    else
```

```
        arriba(i).estado=mundo.estado(arriba(i).x,arriba(i).y);
```

```
    end;
```

```
    izquierda(i).x=eventosOrdenados(i).posicionX-1;
```

```
    izquierda(i).y=eventosOrdenados(i).posicionY;
```

```
    if izquierda(i).x==0
```

```
        izquierda(i).x=1;
```

```
    izquierda(i).estado=mundo.estado(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY)
```

```
    ;
```

```
    else
```

```
    izquierda(i).estado=mundo.estado(izquierda(i).x,izquierda(i).y);  
end;
```

```
    abajo(i).x=eventosOrdenados(i).posicionX;  
    abajo(i).y=eventosOrdenados(i).posicionY-1;  
    if abajo(i).y==0  
        abajo(i).y=1;
```

```
    abajo(i).estado=mundo.estado(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY);  
    else  
        abajo(i).estado=mundo.estado(abajo(i).x,abajo(i).y);  
    end;
```

```
    derecha(i).x=eventosOrdenados(i).posicionX+1;  
    derecha(i).y=eventosOrdenados(i).posicionY;  
    if derecha(i).x==m+1  
        derecha(i).x=m;
```

```
    derecha(i).estado=mundo.estado(eventosOrdenados(i).posicionX,eventosOrdenados(i).posicionY);  
    else  
        derecha(i).estado=mundo.estado(derecha(i).x,derecha(i).y);  
    end;  
end;
```

```
listaVecinas=struct('arriba',arriba,'izquierda',izquierda,'abajo',abajo,'derecha',derecha);
```

PRESUPOST

365 hores treballades per una programadora junior (7euros/h)	2.555 euros
Software utilitzat	0 euros
Equips i pc's	599 euros
altres	21,75 euros
TOTAL	3.175,75 euros

Taula1. Desglossament del pressupost d'aquest projecte