



Simulació basada en agents de glioma i el seu tractament amb termozolomida

Marta Domínguez Sal

Grau en enginyeria informàtica
Intel·ligència artificial

Consultor: David Isern Alarcón

PRA: Carles Ventura Rollo

01/06/2016



Aquesta obra està subjecta a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

FITXA DEL TREBALL FINAL

Títol del treball:	Simulació basada en agents de glioma i el seu tractament amb termozolomida
Nom de l'autor:	<i>Marta Domínguez Sal</i>
Nom del consultor:	<i>David Isern</i>
Nom del PRA:	<i>Carles Ventura Rollo</i>
Data de lliurament (06/2016):	<i>06/2016</i>
Àrea del Treball Final:	<i>Intel·ligència artificial</i>
Titulació:	<i>Enginyeria informàtica</i>
Resum del Treball (màxim 250 paraules):	
<p>Els sistemes biològics són processos complexos i ja que estan formats per una gran quantitat de components que interactuen entre ells, per això són difícils de representar i estudiar amb mètodes tradicionals. La utilització de les simulacions basades en agents permet representar aquests processos biològics (de forma acurada i més entenedora.</p> <p>En aquest projecte ens centrem en el glioma. El glioma és un tipus de tumor que es forma a la medul·la espinal o al cervell i que està format per cèl·lules glials tumorals. En aquest treball ens centrarem en el seu desenvolupament i creixement i en la resposta en front el tractament amb termozolomida. Aquesta és un medicament utilitzat en el tractament de tumors cerebrals, de la família dels agents alquilants, que actua mitjançant l'alentiment o aturada del creixement de cèl·lules cancerígenes al cos.</p> <p>Per representar aquest sistema biològic utilitzarem la tècnica dels sistemes basats en agents (o MBA). El sistema basats en agents són un tipus de modelatge descentralitzat que utilitza els agents com a peça fonamental. Aquest agent pot ser una cèl·lula, una molècula, un animal... qualsevol ésser que participa en el sistema. A més aquests agents contenen unes regles que determinen el comportament d'aquests agents. En conclusió, és una eina de simulació que determina el comportament de les parts més petites del sistema de forma individual per poder representar tot el conjunt del sistema.</p> <p>Utilitzarem el framework MASON_[1], tecnologia de MBA per realitzar una simulació del desenvolupament del glioma. L'objectiu principal del projecte és la creació d'un framework que faciliti l'enteniment del desenvolupament dels gliomes, ja que són processos molt complexos, i com el creixement de les cèl·lules tumorals es pot veure afectat per la termozolomida.</p>	

[1]. Més informació sobre aquesta eina a [5.1 Eines utilitzades en el projecte](#) i [MASON](#)

Abstract (in English, 250 words or less):

The biological Systems are complex processes that are really difficult to interpret. This is due to their large amount of components that interact inside them. The best way to study them is the agent-based simulation systems, because it eases the understanding of biological complexity. The agent-based simulation systems are a decentralized modelling that uses an agent as the System key, the agent can be a cell, a molecule or even an animal, it could be any component of the system. The agents have rules that determine their behavior.

Glioma is a cancer that develops in neuronal tissue. It develops itself in the central nervous System: medullar cord or in the brain. Termozolomide is a drug used in brain tumors that slows down the development of the tumor.

This work will be focus in the application of this technology to represent the development and growing of glioma.

The technic design that is used to represent this System is the agent based model with MASON_[1]. ABM is a technic focus in the figure of an agent, which can represent any element of the simulation: a cell, a molecule, an animal... Moreover, this agent has some specific rules that determine its behavior in the System. In conclusion, it is a simulation tool that establishes behavior of the small components separately in order to represent the whole System.

The main goal of the work is the creation of a framework that helps to understand the glioma development and how this development can be reversed or slowed with a specific molecule used in chemotherapy, termozolomide.

Paraules clau (entre 4 i 8):

Model basat en agents, models, simulació càncer, tumor, sistema biològic, glioma, termozolomida

[1]. For more information: [5.1 Eines utilitzades en el projecte](#) i [MASON](#)

Índex

1. Introducció.....	2
1.1 Context i justificació del Treball	2
1.2 Objectius del Treball.....	3
1.3 Enfocament i mètode seguit	4
1.5 Breu sumari de productes obtinguts	4
1.6 Breu descripció dels altres capítols de la memòria.....	5
2. Context biològic.....	6
2.1 El càncer	6
2.2 Glioma	8
2.2 Tractaments contra el càncer: Quimioteràpia	10
2.3 Termozolomida	11
3. Model matemàtic del glioma	12
4. Simulacions: Sistemes multi-agent (ABM).....	15
4.1 Model basat en agents (ABM).....	17
5. Desenvolupament d'un ABM	24
5.2 Visualització:	25
6. Sistemes de simulació basats en agents: eines.....	27
6.1 Eines utilitzades en el projecte	28
7. Disseny de la simulació ABM.....	29
7.1 Agents i regles	29
7.2 Paràmetres del sistema	35
7.3 Arquitectura de la simulació	38
7.4 Diagrama de classes.....	40
7.5 Diagrames de flux	41
8. Guia d'ús de la simulació.	46
9. Resultats i valoració	49
10. Conclusions	66
11. Annex	67
12. Bibliografia.....	73

Llista de figures

Il·lustració 1: Carciogenesis: aparició del tumor.	6
Il·lustració 2. Les cel·lules normals entren en apoptosi quan es lesionen o envelleixen(adalt). Les canceroses no tenen aquesta regulació(abaix).	7
Il·lustració 3: Evolució de les regions del tumor. Font: Mathematical modelling of spatio-temporal glioma evolution.[9]	9
Il·lustració 4. Fòrmula química de la termozolomida (esquerre) i representació de la mol·lecula en 3D (dreta)	11
Il·lustració 5 Esquema ABM. Podem veure la representació d'una simulació senzilla, amb dos tipus d'agents i la relació entre ells. A més cadascun d'aquests agents tindrà el seu diagrama de flux on es representen les decisions que realitzarà l'agent. Font: Anylogic.com	18
Il·lustració 6. En blau podem veure els agents i	29
Il·lustració 7. Diagrama de classes del sistema modelat.	40
Il·lustració 8. Diagrames de flux senzills. A l'esquerre diagrama de les classes Molecule (oxigen, glucosa i termozolomida), al mig l'agent ECM i a la dreta les cèl·lules necròtiques..	41
Il·lustració 9: Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat normal.	42
Il·lustració 10. Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat normotòxic.	43
Il·lustració 11: Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat hipoglicèmic.	44
Il·lustració 12: Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat hipòxic.	45
Il·lustració 13. Imatge de l'inici de l'execució de la simulació	46
Il·lustració 14: Captura de la finestra de control. Pestanya: Displays	46
Il·lustració 15. Captura finestra de control. Pestanya: Console	46
Il·lustració 16. Captura finestra de control. Pestanya: Model	47
Il·lustració 17. Captura finestra control, pestanya Inspectors	48
Il·lustració 18. Captura de la simulació al step 0 amb nTermozolomida = 0.	49
Il·lustració 19. Captura de la simulació al step 20 amb nTermozolomida = 0.	50
Il·lustració 20. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 20 amb nTermozolomida = 0.	50
Il·lustració 21. Captura de la simulació al step 89 amb nTermozolomida = 0.	51
Il·lustració 22. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 89 amb nTermozolomida = 0.	51
Il·lustració 23. Captura de la simulació al step 174 amb nTermozolomida = 0.	52
Il·lustració 24. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 174 amb nTermozolomida = 0.	53
Il·lustració 25. Captura de la simulació al step 227 amb nTermozolomida = 0.	53
Il·lustració 26. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 227 amb nTermozolomida = 0.	54
Il·lustració 27. Captura de la simulació al step 0 amb nTermozolomida = 500.	55
Il·lustració 28. Captura de la simulació al step 39 amb nTermozolomida = 500.	56
Il·lustració 29. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 39 amb nTermozolomida = 500.	56
Il·lustració 30. Captura de la simulació al step 111 amb nTermozolomida = 500.	57
Il·lustració 31. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 111 amb nTermozolomida = 500.	57

Il·lustració 32. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 238 amb nTermozolomida = 500.	58
Il·lustració 33. Captura de la simulació al step 238 amb nTermozolomida = 500.	58
Il·lustració 34. Captura de la simulació al step 344 amb nTermozolomida = 500.	59
Il·lustració 35. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 344 amb nTermozolomida = 500.	60
Il·lustració 36. Captura de la simulació al step 505 amb nTermozolomida = 500.	61
Il·lustració 37. Step 176. Paràmetres per defecte, nTermozolomida: 150.	62
Il·lustració 38. Step 162 Paràmetres per defecte. nTermozolomida: 50	62
Il·lustració 39. Step 254 Paràmetres per defecte, nTermozolomida:200	63
Il·lustració 40. Step 160. Termozolomide 200. ProliferationratioNormo toxic:0.6	63
Il·lustració 41. Step 44. ProliferationRatioNormotoxic a 0.9	64
Il·lustració 42. Step 94. ProliferationRatioNormotoxic a 0.9	64

1. Introducció

1.1 Context i justificació del Treball

Els sistemes biològics són processos complexos, ja que estan formats per una gran quantitat de components que interactuen entre ells, per això són difícils de representar i estudiar amb mètodes tradicionals. La utilització de les simulacions basades en agents permet representar aquests processos biològics (entre altres tipus de processos complexos com per exemple els processos socials) de forma acurada i més entenedora. Per aquesta raó s'ha començat a aplicar en els últims anys en el camp de la biologia i la medicina. Els sistemes basats en agents són un tipus de modelatge descentralitzat que utilitza els agents com a peça fonamental. Aquest agent pot ser una cèl·lula, una molècula, un animal... qualsevol ésser que participa en el sistema. A més, aquests agents contindran unes regles que determinaran el seu comportament. En conclusió, és una eina de simulació que determina el comportament de les parts més petites del sistema de forma individual per poder representar tot el conjunt del sistema.

El treball de final de grau es centrarà en la aplicació de la metodologia, models basats en agents, per realitzar una simulació del desenvolupament del glioma. El glioma és un tipus de tumor que es forma a la medul·la espinal o al cervell i que està format per cèl·lules glials. Aquest tipus de tumoració es pot classificar segons el tipus de cèl·lules glials del qual es forma però també es pot subdividir segons el grau d'agressivitat, en baix grau i alt grau. En el primer cas trobem els tumors que es podrien considerar més benignes i al segons els cancerígens. En aquest treball ens centrarem en el glioma de baix grau, en el seu desenvolupament i creixement i en la seva resposta al tractament de la termozolomida. La termozolomida és un medicament utilitzat en el tractament de tumors cerebrals, de la família dels agents alquilants, que actua mitjançant l'alentiment o aturada del creixement de cèl·lules cancerígenes al cos.

S'ha desenvolupat una aplicació d'un model basat en agents mitjançant el framework MASON, on queda representat el sistema cel·lular dels gliomes. En aquesta simulació, es podrà observar com evoluciona un glioma, com es creen els diferents tipus poblacionals depenent de la disponibilitat de recursos i com responen aquests al tractament. Per tant permet veure com s'inicien i evolucionen aquest tipus de tumors de forma natural. Per una altra banda s'ha afegit un element utilitzat en el tractament dels gliomes, la termozolomida, un agent que provoca la mort cel·lular, que modificarà tot el comportament d'aquestes cèl·lules.

A més aquesta simulació es podrà adaptar i modificar segons un seguit de paràmetres a els diferents graus de glioma, anomenats anteriorment, i a la concentració de termozolomida que afecta a tot el sistema.

1. 2 Objectius del Treball

1.2.1 Objectius generals

Els objectius principals són els següents:

- Definició d'un model de simulació de glioma.
- Addició de nous agents per representar el tractament del glioma mitjançant termozolomida.
- Implementació i testeig del model complet.

1.2.2 Objectius específics

- *Definició d'un model de simulació de glioma.*
 - Recopilar informació sobre el gliomes i el seu desenvolupament. Especialment dels gliomes de grau baix.
 - Cercar informació sobre models matemàtics que representin el model de desenvolupament del glioma.
 - Definició dels agents rellevants en la modelització del glioma.
 - Definició de les regles de comportament d'aquests agents.
 - Definició de les interaccions dels agents definits
- Addició al model del tractament del glioma mitjançant termozolomida que permeti predir la resposta dels pacients.
 - Recopilació d'informació sobre la termozolomida i la seves accions.
 - Cercar informació sobre models matemàtics que representin el model del tractament
 - Definició dels nous agents.
 - Definició de les noves regles de comportament de tots els agents del sistema.
 - Definició de les noves interaccions de tots els agents del sistema.
- Implementació i testeig del model complet.
 - Implementació dels agents definits.
 - Testeig i avaluació de la simulació.

1.3 Enfocament i mètode seguit

Tasques	Inici	Fi	Durada
Pla de treball	25/02/2016	09/03/2016	13 dies
Definició del projecte	25/02/2016	01/03/2016	6 dies
Redacció de descripció	01/03/2016	04/03/2016	4 dies
Definició d'objectius i tasques	04/03/2016	07/03/2016	3 dies
Cerca d'informació	10/03/2016	28/03/2016	18 dies
Cerca d'informació del domini del sistema que es vol implementar	10/03/2016	18/03/2016	9 dies
Cerca d'informació de les diferents eines i frameworks disponibles i selecció del més adient.	18/03/2016	28/03/2016	9 dies
Definició del model	29/03/2016	20/04/2016	23 dies
Definició del diagrama de flux	29/03/2016	07/04/2016	9 dies
Selecció dels agents	07/04/2016	13/04/2016	6 dies
Estudi dels agents: definició de regles i interaccions	13/04/2016	20/04/2016	7 dies
Implementació del model	21/04/2016	07/05/2016	16 dies
Implementació	21/04/2016	07/05/2016	16 dies
Testeig del model	08/05/2016	16/05/2016	9 dies
Proves per testejar la implementació i el model	08/05/2016	16/05/2016	9 dies
Completar la memòria	16/05/2016	01/06/2016	16 dies
Preparació de la presentació virtual	16/05/2016	01/06/2016	16 dies

1.5 Breu sumari de productes obtinguts

- Executable de la simulació.
- Memòria del treball

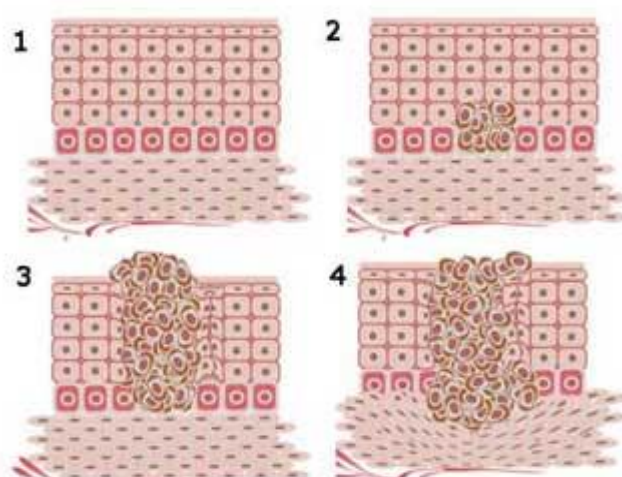
1.6 Breu descripció dels altres capítols de la memòria

- **Context biològic:** en aquest capítol trobarem una introducció del sistema real que vol representar la simulació, el glioma i la termozolomida. Pretén respondre a les preguntes: què és? Com evoluciona? Com funciona?
- **Simulacions** “Sistemes multi-agent” introdueix al lector en el camp de les simulacions computacionals i específicament en ABM
- **Implementació i eines ABM:** introducció a algunes de les eines utilitzades en aquest tipus de model i determinació de l’eina utilitzada
- **Disseny de la simulació ABM:** s’expliquen les diferents fases de disseny del projecte, el diagrama de classes, diagrames de flux...
- **Guia d’ús de la simulació:** part introductòria a l’ús de MASON
- **Resultats:** anàlisi de diversos resultats obtinguts a la simulació
- **Conclusions:** Valoració dels resultats i projecte
- **Annex:** es pot trobar un annex amb informació relacionada a les funcions i classes implementades al sistema.

2. Context biològic

2.1 El càncer

Els tumors, sobretot els tumors malignes o càncer, són un dels camps on s'estan posant més esforços d'investigació en els últims anys. Càncer és el nom que es dona a un conjunt de malalties on un grup de cèl·lules es comença a dividir de forma descontrolada i que arriben a infiltrar-se a teixits propers.



Carcinogènesis: procés mitjançant el qual les cèl·lules normals es transformen en cèl·lules cancerígenes. A la imatge es poden veure les diferents fases del procés: A la imatge 1 es dona que un agent extern o una mutació espontània altera una cèl·lula. A partir de la imatge 2 aquesta es comença a dividir de forma descontrolada fins a arribar a la imatge 4 on es dona la invasió d'altres teixits

Il·lustració 1: Carcinogènesis: aparició del tumor.

Els tumors es donen a causa de canvis en el funcionament normal d'algunes cèl·lules que formen part d'un teixit. Aquests canvis es poden donar a gairebé en qualsevol part del cos. De forma normal, les cèl·lules envelleixen i es divideixen per donar lloc a noves cèl·lules. Quan una cèl·lula envelleix o rep algun tipus de dany, es realitza un procés de mort cel·lular i aquestes cèl·lules mortes són substituïdes per d'altres de noves.

En els processos cancerígens tot aquest cicle es descontrola i les cèl·lules envellides no moren quan ho haurien de fer i es formen noves cèl·lules encara que no són necessàries, arribant a formar una massa cel·lular anomenada tumor.

A més els tumors cancerígens anomenats malignes són aquells que poden envair altres teixits propers o si arriben a introduir-se al sistema circulatori o al limfàtic poden arribar a zones més llunyanes.

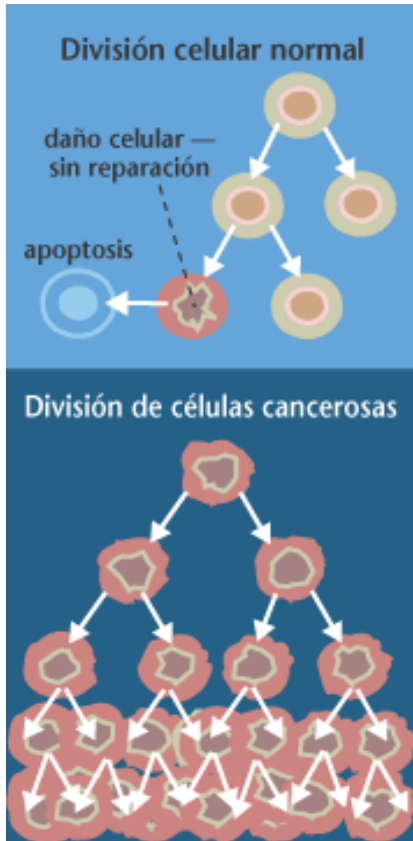
Els processos que es veuen alterats a les cèl·lules cancerígenes són la proliferació, la apoptosi, la capacitat d'invasió tissular o metàstasi i el sistema immunitari. A continuació detallarem en què consisteixen cadascun d'ells.

Apoptosis: procés de mort cel·lular programada provocada pel propi sistema per controlar el creixement i desenvolupament d'un teixit. S'inicia per senyals genètics. Es dona tant en el desenvolupament embrionari com després del naixement i l'edat adulta.

Primer de tot, les cèl·lules cancerígenes estan menys especialitzades que les cèl·lules normals. Una cèl·lula normal prové d'una cèl·lula mare totipotent (amb capacitat de convertir-se en qualsevol tipus cel·lular) que ha anat especialitzant-se i

madurant en un tipus cel·lular concret amb unes certes característiques. Les cèl·lules cancerígenes no estan especialitzades i per això tenen la capacitat de poder-se dividir indefinidament. Aquesta capacitat només queda present en alguns tipus cel·lulars, els responsables de la creació de les noves cèl·lules necessàries per la renovació dels teixit.

A banda d'això, hi ha unes senyals cel·lulars que informen a les cèl·lules de quan han de



Il·lustració 2. Les cèl·lules normals entren en apoptosi quan es lesionen o envelleixen(adalt). Les canceroses no tenen aquesta regulació(abaix).

deixar de dividir-se o quan han de realitzar una mort programada(apoptosis). Per exemple, quan es dona contacte entre cèl·lules d'un mateix teixit es produeix una cascada d'inhibició de la divisió fent que aquests no tornin a entrar al cicle cel·lular. Aquest procés s'anomena inhibició per contacte. Totes aquestes senyals informatives són ignorades per les cèl·lules cancerígenes donant-se així un altre punt d'irregularitats del cicle cel·lular.

A més a més, les cèl·lules malignes poden influir en altres cèl·lules normals i en els vasos sanguinis. Es poden donar processos d'angiogènesis, on les cèl·lules tumorals incentiven la formació de nous capil·lars i vasos sanguinis per poder mantenir la demanda de nutrients del tumor i la retirada de productes de rebuig.

Tanmateix, aquestes cèl·lules malignes poden evadir el sistema immunitari. Encara que aquest és l'encarregat d'eliminar patògens i cèl·lules danyades o anormals del cos, a vegades les cèl·lules tumorals poden passar desapercebudes per aquest control. Fins i tot poden arribar a utilitzar-lo a favor seu, activant les cèl·lules que controlen la resposta immune per a que s'inhibeixi aquesta i no es destrueixi cap cèl·lula.

La matriu extracel·lular (ECM, extracellular matrix) és un component no cel·lular que es troba a tots els teixits i òrgans. L'ECM té diverses funcionalitats: primer de tot es l'encarregat de sustentar les cèl·lules físicament, les cèl·lules s'hi troben adherides. A més inicia diversos processos bioquímics i biomecànics necessaris per la morfogènesi, diferenciació i homeòstasi del teixit.

La seva composició està formada per proteïnes, polisacàrids i aigua; però és una estructura molt dinàmica i la composició química és específica per cada teixit. En conclusió és l'encarregat d'originar les característiques físiques i bioquímiques pròpies de cada òrgan i teixit.

Durant el procés cancerigen en fase avascular (no s'ha realitzat l'inici del procés d'angiogènesi) l'ECM aporta els nutrients necessaris pel metabolisme cel·lular de les cèl·lules tumorals i conforma aquest evoluciona les cèl·lules cancerígenes el van degradant.

2.2 Glioma

Els gliomes són un dels tumors del sistema nerviós central de tipus primari més freqüents, té una incidència a la població d'entre 5 i 8 de cada 100.000 habitants i són dels tumors més freqüents en nens. Són especialment coneguts per la seva agressivitat, proliferació i desenvolupament, encara que s'utilitzin tractaments agressius amb cirurgia, radiació i quimioteràpia la supervivència mitjana és de menys d'un any. Encara que es pot observar una millor resposta al tractament en nens respecte adults.

Aquests tumors es desenvolupen a les cèl·lules gials, cèl·lules que es troben al sistema nerviós central. Les cèl·lules gials són un tipus de cèl·lules que embolcallen les neurones i fins fa uns 20 anys no es creia que tinguessin cap funció rellevant en el sistema nerviós. Però s'ha descobert que tenen una gran importància. Són cèl·lules que no participen directament en les sinapsis neuronals (ja que els manquen dendrites i axons, parts bàsiques de les neurones) però són un suport important en la definició de contactes sinàptics i en el manteniment de la capacitat de senyalització de les neurones.

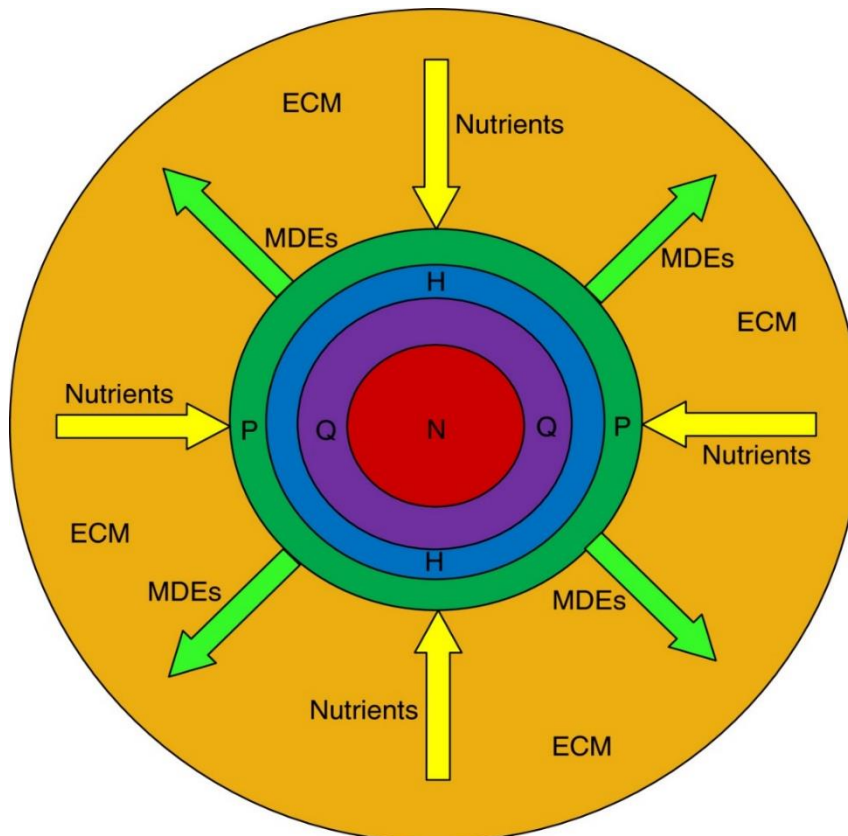
Per tant les seves funcions són:

- Manteniment del medi iònic de les cèl·lules nervioses.
- Control del rati de propagació de la senyal nerviosa.
- Control dels neurotransmissors que participen en el senyal sinàptic.
- Proporcionar una base per alguns aspectes del desenvolupament neuronal.
- Participació en la recuperació de lesions neuronals.

Dins de la glia trobem diferents tipus cel·lulars. Els més importants són: astròcits, aligodendrocits i cèl·lules endimàries. Per això els gliomes es classifiquen depenent del tipus de cèl·lules que l'han format i trobem: astrocitomes, aligodendrogliomas, endimomas... Per simplificar aquesta classificació la World Health Organization (WHO) va publicar una classificació al 2007 per els tumors del sistema nerviós central que principalment, es centra en la malignitat del tumor i la seva agressivitat. En aquesta classificació els diferents graus en els que es subdivideixen els gliomes són un degradat de nivells del grau I al IV. Principalment es divideixen en 2 grups: els gliomes de baix grau (I-II) i els d'alt grau (III-IV). Els de grau I es pot arribar a dir que són tumors "benignes", la resta de graus es consideren cancerígens.

Durant el procés de desenvolupament del tumor en fase avascular i on per tant no s'ha produït angiogènesis, es van creant diferents zones cel·lulars depenent de la disponibilitat de metabòlits (glucosa i oxigen). Aquests metabòlits els aporta la matriu extracel·lular (ECM) i finalment arriben a les cèl·lules per difusió. Però arriba un moment en que aquests recursos són limitats i les cèl·lules han de canviar el seu comportament per poder mantenir-se vives. Per això es creen diverses capes a les tumoracions, cadascuna amb diferent tipus de poblacions cel·lulars: proliferatives o normotòxiques, hipòxiques, hipoglicèmiques i necròtiques. Aquestes poblacions només es diferencien pel seu comportament entorn el consum de nutrients (metabolisme), la divisió cel·lular i la motilitat, en la resta de característiques són cèl·lules tumorals iguals.

En els tumors ja desenvolupats es pot veure com es forma una regió central necròtica, per la insuficiència de nutrients, envoltada per un anell hipòxic, un altre hipoglicèmic i una part externa normotòxica. A la il·lustració podem observar la matriu extracel·lular (ECM) en groc, la zona de cèl·lules proliferatives o normotòxiques en verd (P), la zona hipòxica en blau (H), la zona hipoglicèmica en lila (Q) i la part central, necròtica en vermell (N)



Il·lustració 3: Evolució de les regions del tumor. Font: *Mathematical modelling of spatio-temporal glioma evolution.*[9]

La fase avascular és limitada ja que conforme el tumor avança cada cop es redueix més la disponibilitat de nutrients al sistema. En fases més avançades, les cèl·lules activen processos d'angiogènesi per formar nous vasos sanguinis que aportin tots els nutrients necessaris, i iniciant-se la fase vascular. Al cap d'un temps es donarà la fase metastàtica, on les cèl·lules poden envair altres teixits del cos gracies a que poden entrar al torrent sanguini.

Com hem dit anteriorment, cadascuna d'aquestes poblacions cel·lulars té un comportament diferent vers la proliferació, moviment i metabolisme de nutrients. Per una banda les cèl·lules tumorals (tant normotòxiques, com hipoglicèmiques o hipòxiques) han augmentat tots aquests paràmetres vers les cèl·lules normals però també dins d'aquestes hi trobem diferències.

En el cas de les cèl·lules hipòxiques podem observar que el seu moviment es troba augmentat respecte de les cèl·lules normotòxiques. A més per mantenir el metabolisme amb una reducció d'oxigen els hi cal consumir molta més quantitat de glucosa, de l'ordre de 5 vegades més. Per una altra banda les cèl·lules hipoglicèmiques redueixen el consum de glucosa i oxigen, ja que queden en un estat més latent, i per això redueixen la divisió i motilitat.

2.2 Tractaments contra el càncer: Quimioteràpia

Els tractaments en front el càncer solen ser tractaments combinats. Per això, segons la zona del tumor, l'estadi d'aquest i altres factors específics, es combinaran de diferent manera els tractaments la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia.

Com el principal problema de les cèl·lules cancerígenes és la seva ràpida proliferació i el descontrol del cicle cel·lular, la majoria d'atacs vers el tumor es centren en limitar o inhibir la proliferació o provocar la mort cel·lular. Tant la radioteràpia com la quimioteràpia tenen aquesta finalitat.

Així doncs, radioteràpia consisteix en l'aplicació de radiació a la zona on es troba el tumor. L'aplicació d'aquesta energia provoca que les cèl·lules tinguin danys i mutacions cel·lulars en el seu ADN i com a conseqüència morin.

Tanmateix, la quimioteràpia es basa en l'ús de fàrmacs per fer que les cèl·lules cancerígenes es destrueixin. Principalment actuen evitant que les cèl·lules creixin i proliferin, tant les cancerígenes com les normals. Per això la quimioteràpia té tants efectes secundaris.

A banda d'això, la cirurgia oncològica rau en la extirpació del tumor i part del teixit que l'envolta. Normalment aquesta extracció es realitza una vegada ja realitzat el diagnòstic però pot ser que s'utilitzi per realitzar el diagnòstic i valorar l'estadi del càncer per aplicar altres mesures.

Els fàrmacs utilitzats en quimioteràpia es classifiquen en:

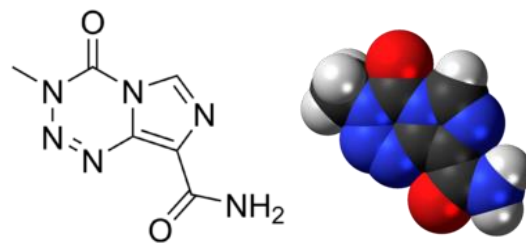
- *Agents alquilants*: Són aquells medicaments que actuen en el moment de fase G₀, la fase de repòs cel·lular. En aquesta fase les cèl·lules no han iniciat la divisió cel·lular. Aquests agents actuen sobre diferents mecanismes relacionats amb l'ADN provocant la mort cel·lular. Exemples: derivats del gas mostassa, alquilosulfanats... En aquesta família trobem la termozolomida
- *Alcaloides vegetals*: Són fàrmacs derivats de les plantes que actuen a diverses fases del cicle cel·lular. Algunes de les plantes dels quals procedeixen són *Catharanthus rosea* (cinva rosea), *Camptoteca acuminata* (Arbre de la felicitat asiàtic) o *Podophyllum peltatum* (mandràgora americana), entre altres. Exemples: podofilotoxines, taxans,...
- *Antibiòtics antitumorals*: són molècules que es troben a una espècie de fong del tipus *Streptomyces*. També actuen a diverses fase del cicle cel·lular. Exemples: mitomicina, antraciclina,...
- *Antimetabolits*: són molècules semblants a altres que es troben de forma normal a la cèl·lula. Al incorporar-les al metabolisme normal, les cèl·lules queden incapacitades per seguir el cicle de divisió. Actuen a fases molt específiques del cicle. Exemples: antagonista de l'àcid fòlic (metotrexato), antagonistes de les purines(6-mercaptopurina)
- *Inhibidors de la topoisomerasa*: Aquests interfereixen en les accions realitzades per l'enzim topoisomerasa. La topoisomerasa intervé en la manipulació de l'ADN realitzant canvis necessaris per la replicació). Exemples: amsacrina, irinotecan.

- *Antineoplàsics varis*: Corresponen a tots els altres tipus de fàrmacs: inhibidors de la reductasa, inhibidors d'esteroides adremocoricals, asparaginasa, pegaspargasa, agents antimicrotubulars i retinoids.

2.3 Termozolomida

La termozolomida és un fàrmac quimioterapèutic de la família dels agents alquilants de segona generació. Els agents alquilants actuen mitjançant diversos mecanismes alterant el correcte funcionament de processos relacionats amb el tractament de l'ADN que resulten en la mort cel·lular.

El fàrmac es va sintetitzar a principis dels anys 80 juntament amb altres molècules que formaven les imidazotetrazinones a la universitat d'Aston. Aquestes molècules són un conjunt de molècules amb característiques úniques, ja que estaven formades per tres àtoms de nitrogen i aquests àtoms els hi confereixen propietats fisicoquímiques especials. A més tenen una capacitat antitumoral més alta que altres agents sintetitzats amb anterioritat que també contenen nitrogen, els triazens bicíclics, que en contenen dos.



Il·lustració 4. Fòrmula química de la termozolomida (esquerre) i representació de la mol·lecula en 3D (dreta)

La termozolomida és un derivat de la mitozolomida, un potent fàrmac antitumoral que actua sobre l'ADN, afectant a les cèl·lules tumorals però també a altres cèl·lules normals del cos. En els primers estudis realitzats es va observar que provocava trombocitopènia (reducció de la quantitat de plaquetes a la sang) i per tant quedava limitat el seu ús terapèutic. En canvi la termozolomida té menys efectes tòxics per les cèl·lules normals però manté les característiques interessants vers les cèl·lules antitumorals.

Les principals característiques d'aquest fàrmac són:

- *Gran penetració tissular. La termozolomida pot arribar a entrar al líquid cefaloraquídi i per tant pot accedir a les zones del sistema nerviós que queden protegides per una barrera natural.*
- *No necessita metabolisme hepàtic. La majoria de medicaments necessiten passar pel fetge per començar a tenir l'efecte desitjat. En aquest cas no es necessari.*
- *Té un efecte ràpid fins i tot en la medicació per via oral, mètode més lent que altres vies.*

La seva aplicació principal és el tractament de càncers cerebrals especialment els LGG i el glioblastoma multiforme, els tumors de creixement més lent, però també s'usa en altres tumors com el melanoma.

3. Model matemàtic del glioma

La predicció del desenvolupament dels tumors pot aportar informació important sobre la dinàmica d'aquest tipus de malaltia, informació que pot resultar útil per millorar els tractaments. El mètode per poder realitzar aquestes prediccions és el desenvolupament d'un model matemàtic. Un model matemàtic és un model que descriu fets i objectes externs al camp de les matemàtiques mitjançant formules que contenen paràmetres, variables, entitat i operacions. Trobem models matemàtics de dos tipus: discrets i continus. En relació als sistemes biològics i en especial als gliomes s'han desenvolupat diversos tipus de models: discrets, dinàmics i híbrids. A continuació introduïrem cadascun.

D'una banda, els models discrets incorporen tant paràmetres relacionats amb les cèl·lules com amb la simulació diversos efectes biològics o químics. En aquests, les cèl·lules queden representades per vectors que contenen la posició de la cèl·lula i l'estat en que es troba (per exemple la fase del cicle cel·lular), per aquesta raó poden representar fàcilment poblacions cel·lulars. Si més no, no es poden aplicar a tumors de mida gran per la gran complexitat computacional. Degut a la complexitat que contenen, els models discrets no es poden usar per a casos clínics: els tumors de mida petita són indetectables i els de mides apreciables creen simulacions que poden contenir milions de cèl·lules

D'altra banda, els models continus són una alternativa a la representació anterior. En aquests es redueix la complexitat computacional al considerar els tumors com a distribucions de poblacions cel·lulars. Els models continus es representen implementant mitges de les equacions d'acció-reacció.

Al llarg dels anys s'han realitzat diverses aproximacions utilitzant tant models discrets com continus, però recentment s'han començat a desenvolupar representacions híbrides. Aquests nous sistemes són multiescalars, arribant a nivells cel·lulars i moleculars però no consideren les associacions a nivell de teixit, com succeïa amb els models discrets. De tota de manera, aquests enfocaments són efectius i eficients per representar com diferents subpoblacions cel·lulars: envaeixen, proliferen, canvien el seu comportament o entren en estat necròtic.

El model híbrid en el que s'ha basat el sistema representa la relació, proliferació i motilitat de les cèl·lules de diferents poblacions cel·lulars (proliferatives, hipòxiques, hipoglicèmiques i necròtiques) i els nutrients del seu entorn (aquestes poblacions són les explicades en l'apartat 2.2). A continuació entrarem en el detall de les equacions.

Anotacions de les variables de les equacions a tenir en compte:

- Amb C veurem reflectides les poblacions de cèl·lules proliferatives, Q les cèl·lules hipoglicèmiques, H hipòxiques i N les necròtiques.
- g_q i g_h són les constants que determinen el canvi de les cèl·lules proliferatives a hipoglicèmiques (g_q) i a hipòxiques (g_h).
- a_n el rati de conversió espontània cap a cèl·lula necròtica.
- b_h i b_q és un paràmetre que depèn de la concentració de nutrients que hi ha a l'entorn.
- D_c , D_q i D_h corresponen al coeficient de difusió aleatori de les cèl·lules proliferatives, hipoglicèmiques i hipòxiques respectivament.

- n_h i gl_q estan relacionats amb els nutrients i determinen el límit necessari de nutrients per a que les cèl·lules proliferatives canviïn a l'estat hipòxic o hipoglicèmic respectivament.
- N_{qn} i gl_q estan relacionats amb els nutrients i determinen el límit necessari de nutrients per a que les cèl·lules hipoglicèmiques canviïn a l'estat hipòxic o hipoglicèmic respectivament.
- N_{hn} i gl_{hn} estan relacionats amb els nutrients i determinen el límit necessari de nutrients per a que les cèl·lules hipòxiques canviïn a l'estat hipòxic o hipoglicèmic respectivament.

La següent equació representa el creixement i motilitat de les cèl·lules proliferatives, on $f(C(r, \theta, \phi, t))$ és el rati de proliferació d'aquestes,

$$\frac{\rho C(r, \theta, \phi, t)}{t} = \Delta(D_h \cdot 1 - T)\nabla C(r, \theta, \phi, t) + f(C(r, \theta, \phi, t)) + H(r, \theta, \phi, t) \cdot g_h \cdot (1 - n_h) + Q(r, \theta, \phi, t) \cdot g_q \cdot (1 - gl_q) - C(r, \theta, \phi, t) \cdot b_h \cdot n_h - C(r, \theta, \phi, t) \cdot b_q \cdot gl_q - C(r, \theta, \phi, t) \cdot N(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n$$

La següent equació representa el creixement i motilitat de les cèl·lules hipòxiques, :

$$\frac{\rho H(r, \theta, \phi, t)}{t} = \Delta(D_h \cdot 1 - T)\nabla H(r, \theta, \phi, t) + C(r, \theta, \phi, t) \cdot b_h \cdot n_h - H(r, \theta, \phi, t) \cdot g_h \cdot (1 - n_h) - H(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n \cdot n_{hn} - H(r, \theta, \phi, t) \cdot a_{glh} \cdot gl_{hn} - H(r, \theta, \phi, t) \cdot N(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n$$

La següent equació representa el creixement i motilitat de les cèl·lules hipòxiques:

$$\frac{\rho Q(r, \theta, \phi, t)}{t} = \Delta(q \cdot 1 - T)\nabla Q(r, \theta, \phi, t) + C(r, \theta, \phi, t) \cdot b_q \cdot n_q - Q(r, \theta, \phi, t) \cdot g_q \cdot (1 - n_q) - Q(r, \theta, \phi, t) \cdot a_q \cdot n_{qn} - Q(r, \theta, \phi, t) \cdot a_{glq} \cdot gl_{hnq} - Q(r, \theta, \phi, t) \cdot N(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n$$

La següent equació representa el creixement i motilitat de les cèl·lules necròtiques:

$$\frac{\rho N(r, \theta, \phi, t)}{t} = C(r, \theta, \phi, t) \cdot N(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n + H(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n \cdot n_{hn} + H(r, \theta, \phi, t) a_{gl} \cdot gl_{hn} + H(r, \theta, \phi, t) \cdot N(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n + Q(r, \theta, \phi, t) \cdot a_q \cdot n_{qn} + Q(r, \theta, \phi, t) \cdot a_{gl} \cdot gl_{qn} + Q(r, \theta, \phi, t) \cdot N(r, \theta, \phi, t) \cdot a_n$$

Aquestes equacions són les que usarem com a base per dissenyar el nostre sistema. D'aquest model podem extreure que:

- El desenvolupament de la població proliferativa o normotòxica depèn del seu propi creixement més la quantitat de cèl·lules hipoglicèmiques i hipòxiques que tornen a aquest estat depenent dels paràmetres, de la quantitat de cèl·lules proliferatives que canvien a estat hipòxica al sobrepassar el límit mínim d'oxigen necessari i la de proliferatives que canvien a l'estat hipoglicèmic perquè sobrepassen el límit mínim de glucosa. A més cal restar totes les cèl·lules

proliferatives que canvien d'estat cap a necròtic, hipòxica i hipoglicèmic pels paràmetres corresponents.

- En el cas de les poblacions cel·lulars hipòxiques es sumen les poblacions cel·lulars que passen a l'estat hipòxic, menys les que tornen a estat proliferatiu i les que passen a estat necròtic per aleatorietat o per falta de nutrients. poblacions cel·lulars que es troben en estat hipoglicèmiques segueixen la mateixa equació.
- L'equació de les poblacions cel·lulars necròtiques es basa en la quantitat de poblacions que canvien a estat necròtic per canvi aleatori i per falta de nutrients.

Ens hem basat en el model matemàtic anterior per decidir com es representarà el sistema però cal destacar que en el nostre sistema no representarem poblacions cel·lulars sinó cèl·lules i per això s'han realitzat algunes adaptacions. En l'apartat 6 s'entra en detall de les decisions preses.

4. Simulacions: Sistemes multi-agent (ABM)

Els sistemes complexos sempre han sigut el principal camp d'estudi de temes tant dispersos com la física, la biològica, l'ecologia, les ciències socials o l'economia. Cal tenir en compte que complex no es refereix a complicat si no que únicament implica que són sistemes amb comportaments contra-intuïtius i sobretot, que els conceptes tradicionals de matemàtiques i ciència no són suficients per entendre el sistema i predir les seves respostes.

La definició d'un sistema complex es podria determinar com un sistema que està format per diverses parts interconnectades (sovint un gran nombre) amb forts vincles entre elles. A més, les interaccions que es donen entre les diverses parts que formen el sistema creen informació addicional que no era visible inicialment al observar les parts de forma separada. Per tant no és suficient entendre com funciona cadascuna de les parts per separat per entendre tot el sistema, ja que hi ha altres factors al rerefons que dificulten analitzar el sistema correctament.

Les simulacions permeten representar sistemes complexos donant la possibilitat d'estudiar-los i analitzar-los com a un sol tot. Aquestes simulacions s'utilitzen sobretot en casos en que per diverses raons existeixen limitacions a l'hora de realitzar el estudi.

Tota simulació es basa principalment en la creació d'un model. Aquest es defineix com una representació d'una part de la realitat que permet l'estudi d'aquesta fragment o fet que representa i que a més permet la predicció de futures situacions [5].

La utilitat dels models és entendre i explicar diferents fenòmens que ens envolten o fins i tot per poder predir el seu desenvolupament.

- **Sistema:** Conjunt d'objectes o idees que es troben interrelacionades entre si com a un tot, per la consecució d'un fi (Shannon, 1988). Una altra definició és una porció de l'univers que serà objecte d'una simulació.
- **Model:** Un objecte X és un model d'un objecte Y per l'observador Z, si Z pot utilitzar X per respondre preguntes que consideri importants sobre Y.
- **Simulació:** és un procés durant el qual es realitza un model d'un sistema real i es realitzen experiències amb ell amb la finalitat d'aprendre el comportament del sistema o avaluar diferents estratègies del seu funcionament.

A continuació citem les principals causes de l'ús de les simulacions:

- Quan no existeix formulacions matemàtiques analíticament resolubles. Existeixen molts sistemes que no poden ser modelats matemàticament.
- Existeix un sistema d'equacions però no es pot obtenir una solució analítica. Hi ha casos on existeixen els models matemàtics però no es pot fer cap tipus d'anàlisi real sense haver de realitzar simplificacions. Un exemple d'aquests seria un reactor nuclear.
- No existeix el sistema real, quan cal realitzar un sistema nou de zero.

- No es poden realitzar els experiments degut a diverses raons tant econòmiques, com ètiques o de qualitat. Per exemple proves de fallades a un avió.
- El sistema evoluciona molt lentament o molt ràpidament i per tant resulta difícil analitzar les dades reals. Per exemple reaccions químiques.

Entre les desavantatges de les simulacions trobem que el desenvolupament del model pot ser costos, lent i laboriós. A més es pot donar el cas de que apareguin errors en la experimentació deguts a un error en el model. Per últim no es pot conèixer el grau de precisió dels resultats ja que no es té informació prèvia sobre el sistema real.

Els models reben diferents tipus de classificació depenent de les seves característiques:

- Poden ésser tant estàtics, on l'input i l'output corresponen al mateix moment en el temps, com dinàmics quan l'output es dona en un moment més tard en el temps.
- Ésser estocàstics o deterministes. Els models estocàstics són aquells models on s'utilitzen generadors de números aleatòriament per simular l'atzar que causa esdeveniments aleatoris. En el cas dels deterministes no apareix cap tipus d'element d'atzar.
- Continus o discrets. Els discrets són aquells en que la representació de l'estat de les variables canvia només entre instants de temps concrets. En canvi en els continus les variables canvien constantment.
- Locals o distribuïts. Els models distribuïts són aquells que es realitzen a una xarxa d'ordinadors interconnectats, tant localment com a través d'internet. En canvi les simulacions locals són aquelles que es realitzen només a un ordinador.

Entre els diferents tipus de mètodes de modelatge trobem els models basats en agents (ABM que generalment son dinàmics, estocàstics, discrets i poden ésser tant locals com distribuïts.

En el cas del sistema que volem representar necessitem les següents característiques:

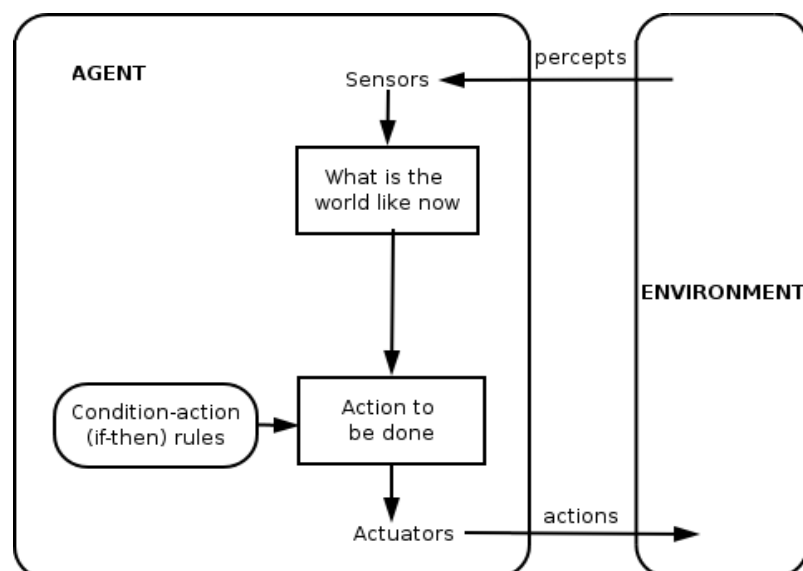
- Dinàmic perquè canvia al llarg del temps i no depèn només de l'estat actual en el que es troba el sistema sinó també d'on prové.
- Sistema estocàstic ja que en el nostre cas hi intervé l'aleatorietat. Es realitzaran accions o no, depenen d'un valor aleatori i els paràmetres introduïts,
- Discret: els canvis es realitzaran entre passos o steps, per tant sempre seran en rangs de temps concrets no contínuament al llarg d'aquest.
- Local, en el nostre cas el sistema serà local. La capacitat d'un ordinador es suficient per la implementació d'aquest sistema per això, per simplicitat, s'implementa de forma local.

4.1 Model basat en agents (ABM)

L'ABM (Agent Based Model) és una eina de simulació, molt poderosa que es caracteritza per la presència de diverses entitats atòmiques i independents (els agents) que tenen un comportament determinat en un entorn concret. Aquests agents prenen decisions de forma autònoma i individual segons el seu entorn i un seguit de regles i executaran diferents comportaments en el sistema. La simulació més senzilla seria un sistema en que només trobem un agent (només un tipus d'agent) i les interaccions que es donen entre ells. Fins i tot a simulacions com aquesta, que podrien semblar molt senzilles es poden arribar a extreure comportaments i relacions complexes, es a dir, informació important del sistema real que es emula.

Per tant els tipus d'elements que formen el model són:

- Agent: les propietats que caracteritzen als agents són l'autonomia (l'agent controla el seu propi estat sense una intervenció humana directe), l'habilitat social (els agents interaccionen entre ells i es "comuniquen"), reactivitat (reben estímuls de l'entorn i reaccionen en front aquests) i la pro activitat (poden prendre la iniciativa i iniciar accions que no responen a un estímulo extern). Un agent pot ser gairebé qualsevol cosa, persones, companyies projectes, vehicles, ciutats, animals, cèl·lules, molècules,...
- Medi: es qui permet que els agents rebin informació i reaccionin davant d'aquesta realitzant una acció determinada
- Interaccions o regles entre els diferents agents. Aquestes interaccions es poden donar de manera directa entre dos agents o de manera indirecte (un agent percep la acció d'un altre agent per l'efecte que aquesta comporta).



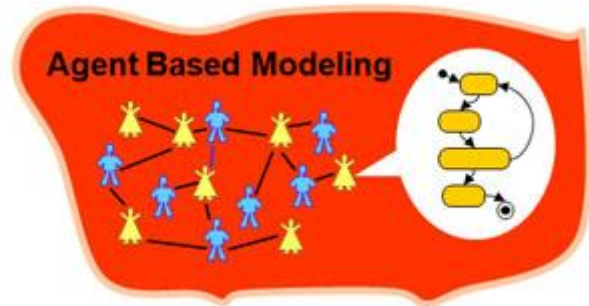
Il·lustració Font: <http://www.turingfinance.com/agent-based-computational-economic-models/>

4.1.1 Avantatges i casos on cal aplicar ABM

Principalment trobem tres avantatges: Capten els fenòmens emergents, descripcions més naturals i flexibles[10].

- *Capten els fenòmens emergents.*

Aquests apareixen per la interacció d'entitats individuals que conformen comportament col·lectiu que s'observen a sistemes macroscòpics i que no es poden reduir fins arribar als elements microscòpics, les parts que el formen. A més, es la causa dels altres avantatges dels ABM. La principal característica d'aquests fenòmens emergents és que el tot és més que la suma de totes les seves parts. Això es deu a que el comportament apareix de la interacció entre els elements i el seu entorn. Per tant, degut a la seva complexitat i que poden arribar a ser fenòmens contra-intuïtius, aquests sistemes no es poden entendre amb un anàlisi simple de les seves parts.



Il·lustració 5 Esquema ABM. Podem veure la representació d'una simulació senzilla, amb dos tipus d'agents i la relació entre ells. A més cadascun d'aquests agents tindrà el seu diagrama de fluxos on es representen les decisions que realitzarà l'agent. Font: Anylogic.com

L'ABM és el millor enfocament per representar fenòmens emergents ja que aquest tipus de models simulen el comportament de totes les parts del sistema i les seves interaccions permeten captar.

Alguns dels casos en els que cal aplicar ABM són:

- El comportament dels individus no es lineal, poden haver llinars, regles if-then o acoblaments no lineals.
- El comportaments dels agents té memòria, correlacions temporals, patrons de dependència o no tenen comportament de Markov.
- Les interaccions dels agents són heterogènies i poden generar efectes en xarxa.
- Modelar comportaments del sistema no deterministes o estocàstics (on hi intervé l'atzar) és un procés difícil utilitzant anàlisis matemàtics per això es millor l'aplicació d'ABM.

- *Permeten realitzar descripcions de sistemes de forma natural.*

Els ABM són la millor forma de descriure un sistema format per diferents parts amb un determinat comportament. Això es gracies a és la manera més semblant a descriure la pròpia realitat, és més fàcil de visualitzar i entendre un sistema social explicant la dinàmica de comportament d'un individu que explicant les equacions que determinen la dinàmica de densitat dels individus. A més mitjançant l'ús d'aquest tipus de modelatges es poden estudiar propietats agregades.

Per una altra banda en el camp empresarial permeten la visualització i l'ús de dades que d'altre manera no seria aprofitat totalment el seu potencial. Per exemple en el cas de representar informació d'una empresa es podria realitzar un agent per cadascun dels clients d'aquesta (amb les seves característiques pròpies: compres anteriors, cistella...) enlloc d'una segmentació de compradors amb una semblança de comportament "aproximat" realitzada mitjançant mitjanes segons les dades però que no representaria totalment a l'individu.

Models multiagent és una simulació principalment descentralitzada i dissenyada entorn la figura de l'individu

Un altre cas que demostra que l'ABM té una descripció natural són els processos de negoci envers les activitats de negoci. Els processos de negoci són abstraccions però es dificulta que la gent que es troba dins de l'organització es trobi identificat. En canvi amb l'ABM es veu la organització des del punt de vista de les activitats enlloc dels processos i per això la gent es veu vinculada més fàcilment, perquè són les accions que realment realitzen.

Cal utilitzar ABM en els casos en que:

- El comportament dels individus és difícil de descriure utilitzant ratis de transició.
 - El comportament individual és força complex. Es pot representar amb equacions però la dificultat de representar un sistema mitjançant equacions diferencials augmenta exponencialment segons la seva complexitat, en el cas d'ABM no es complica tant.
 - Els sistemes són més naturals si es representen mitjançant activitats enlloc de mitjançant processos.
 - Si cal que la validació del model es doni per experts, ABM es més fàcil de representar el sistema de forma més fàcil de "veure" al ser més proper a la realitat.
 - Es donen comportaments aleatoris dels agents. Aquesta aleatorietat és més fàcil de representar en ABM. En les equacions s'introdueix més soroll.
- *Són flexibles.*

Aquesta flexibilitat es pot veure en diversos àmbits. Primer de tot, es molt fàcil estendre el sistema afegint un nou agent. Per una altra banda hi ha un framework que es pot adaptar als agents de forma senzilla, el seu comportament, regles, evolució o capacitat d'aprenentatge. Per exemple es pot donar diferents algorismes de comportament a un agent i així aquest tindrà un comportament adaptatiu o implementar codis d'aprenentatge per que l'agent es pugui adaptar al seu entorn. Per últim, es poden canviar els nivells de descripció i d'agregacions fàcilment, passant d'agents a agregats d'agents, subgrups d'agents tots ells en un mateix model.

Cal utilitzar ABM quan es desconeix la complexitat i pot haver la necessitat de realitzar adaptacions més endavant.

4.1.2 Desavantatges dels ABM

- Primer de tot, trobem un problema comú a tot tipus de simulació, el model no pot ser representat de forma general, cal que estigui al nivell de descripció adequat per poder extreure la informació que es vol obtenir.
- En el cas de voler representar un model de ciències socials ens trobarem amb el problema que els agents principals són humans i això comporta que a vegades hi hagi comportaments erràtics o irracionals deguts a la complexitat del pensament.
- Per definició els models basats en agents observen un sistema complet no una suma de les seves parts. Encara que es pugui modelar el sistema sencer mitjançant poques equacions, pot ser que la representació treballant amb molts agents acabi complicant el temps de desenvolupament o comporti complexitat computacional alta.

4.1.3 Àrees d'aplicació

- *Biologia i biomedicina.*
Dins de la biologia i la biomedicina trobem un gran nombre de camps on els ABM tenen un paper molt important:
 - Epidemiologia i com es comporten les malalties infeccioses. Hi ha models realitzats entorn la geolocalització dels diferents processos d'infecció tenint en compte la manera de contagi i les accions rutinàries que realitzen les persones on potencialment es poden contagiar aquestes malalties[\[12\]](#).
 - Simulacions moleculars i bioquímiques[\[23\]](#).
 - Simulacions de desenvolupament cel·lular[\[23\]](#).
 - Microbiologia per analitzar el desenvolupament i el comportament de colònies bacterianes [\[15\]](#).
 - Models traslacional[\[22\]](#).
- *Ecologia i ciències ambientals*
 - Models poblacionals en els quals es pot extreure informació sobre processos de conservació d'espais naturals i d'espècies[\[13\]](#).
 - Estudis d'ecologia sobre l'ecosistema en que viuen determinades espècies, com poden afectar els canvis a aquestes [\[14\]](#).
 - Simulacions entorn el canvi climàtic, per exemple com afecta a l'agricultura o a la vegetació[\[16\]](#).

- *Investigació social, simulació de sistemes humans.*

Es pot aplicar els ABM a diferents camps relacionats amb les ciències socials, polítiques i econòmiques. Alguns exemples serien [\[10\]](#):

- **Els fluxos de gent (per exemple evacuacions) i gestió de fluxos.**

Aquest tipus de fets poden ser simulats amb un model basat en agents ja que ens trobem davant d'un fenomen emergent. Gràcies a aquests simulacions es poden reduir el nombre de ferits i morts en aquest accidents gràcies a l'estudi del comportament social.

En el cas de la gestió de fluxos trobem per exemple la anàlisi del transit. Investigadors de Los Alamos National Laboratory han desenvolupat un software de simulació per representar el transit a les zones metropolitanes amb una població amb els comportaments habituals de la societat real, com anar a treballar, comprar, oci etc. Gràcies a aquesta simulació es poden estimar els nivells de pol·lució entre altra informació dels trajectes que es realitzen.

Per una altra banda també es poden realitzar simulacions entorn el comportament de compradors a qualsevol tipus d'establiment. Per exemple s'han desenvolupat projectes entorn la representació de clients d'un parc d'atraccions amb el qual poden ajustar diferents factors de negoci, per exemple l'horari d'apertura o la tolerància als temps d'espera. Aquest és un cas en que la millora amb l'ús d'ABM enlloc d'equacions matemàtiques i anàlisis estadístics es força significativa; al tenir com a agent principal el propi client es facilita l'enteniment de tot el sistema en conjunt.

En aquest mateix camp s'han desenvolupat simulacions de supermercats: Bilge, Venables, Casti... d'on es pot extreure informació com la llargada del camí realitzat durant la compra, densitats segons el punt del supermercat, punts més visitats entre altres.

- **Mercats**

Els stocks de mercat són el resultats d'interacció de molts agents formant fenòmens emergents i per tant, els models basats en agents són una bona elecció.

Alguns dels fets que es volen analitzar en aquest cas són provar i predir els efectes de diferents estratègies, observar el comportament després d'establir canvis i controlar el desenvolupament d'aquests, poden observar possibles errors amb temps i sense haver de posar en cap risc en el mercat real. En aquest cas s'han trobat resultats que no es podrien haver

aconseguit amb spreadsheets i /o sistemes dinàmics (amb equacions diferencials) degut a que és molt difícil representar amb equacions el comportament del mercat ja que apareix a causa de les interaccions individuals que a la vegada canvien segons els canvis de mercat. També s'apliquen en les subhasta, per exemple, en sistemes de licitacions automàtiques.

Un altre camp d'aplicació seria per la substitució de game theory on es podrien realitzar models més adients per representar la realitat. En el cas de game theory es troben limitacions en l'aplicació de teoremes que determinen què es possible. Hi ha autors que opinen que el models multiagent és l'única solució per game theory.

- **Organitzacions**

Les organitzacions es poden representar realitzant un model de comportament col·lectiu de tota la organització o d'alguna de les seves parts en un context concret.

Per exemple es poden representar models de negoci i workflows on els bancs (representats mitjançant un agent), tindran unes activitats modelades i les interaccions amb altres agents i factors de risc que poden afectar a les seves activitats, a més del seu entorn. D'aquesta informació es podria extreure possibles pèrdues i guanys potencials.

- **Difusió.**

A més a més, els ABM es poden aplicar a casos on la gent es influenciada pel seu context social (el que els del seu voltant realitzen) simulacions socials de grups en general.

- **Psicologia.**

Es representen simulacions relacionades amb la teoria de la ment. La teoria de la ment es la capacitat d'assignar pensaments, coneixements, creences i intencions a d'altres persones, permetent així, predir la conducta d'altri. Un exemple seria l'estudia del bullying infantil per poder identificar les seves causes. Un exemple seria el projecte PsychSim on es simula com les persones i el grups interactuen i com aquesta relació afecta al seu comportament.

- *Filosofia*

Per exemple s'usen aquests modelatges per estudis de normes o llengües o evolució de comunitats científiques o estudi dels canvis de paradigmes i teories *.

- *Arqueologia*

S'han realitzat models per la investigació de l'evolució de poblacions a determinades zones en certs períodes històrics segons les característiques de la zona, clima, quantitat de recursos,... [\[17\]](#).

*Font: www.abmp2014.philosophie.uni-muenchen.de/index.html

5. Desenvolupament d'un ABM

Primer de tot cal tenir informació suficient sobre el sistema real que es vol modelar, dades empíriques o experimentals, observacions que es volen reproduir...

Tanmateix, cal determinar quina es la finalitat de la simulació, si es vol que s'entengui més fàcilment algun fet o procés o fenomen; si es vol crear una descripció acurada d'un sistema, realitzar prediccions o pel desenvolupament d'alguna aplicació relacionada amb el sistema.

El següent pas és decidir quants i quins agents tindrà el model, aquesta serà la part més important ja que és la base fonamental del model. Després de tenir els agents identificats i especificats, cal determinar els processos i mecanismes que formen el comportament del sistema. Sovint cal que hi hagi alguna evidència empírica que justifiqui el comportament del sistema o al menys algun tipus d'indicatiu que s'hagi observat sobre aquests fets. Quan s'especifiquen aquests mecanismes no s'ha de posar les assumpcions que es volen explicar mitjança la simulació. Aquests mecanismes cal que siguin molt més a baix nivell i elementals que tot el fet sencer que es vol observar.

Per últim cal comparar els resultats obtinguts a la simulació envers dels empírics. Cal tenir en compte les limitacions del sistema o processos que estan millor o pitjor representats per poder fer una avaluació correcte. De tota manera la finalitat principal de les simulacions científiques normalment es troba més enfocada a la explicació d'observacions que no a una simulació totalment real del sistema.

- *Nombre de paràmetres i selecció del model:*

Quan es defineix la simulació cal escollir un nombre adequat de paràmetres i variables. Cal tenir en compte que els models amb mols paràmetres són més difícils de calibrar que els models més senzills i el seu poder de predicció pot no ser més alt que en d'altres models més senzills.

"Everything should be made as simple as possible, but not simpler."

Albert Einstein

S'ha de tenir en compte els següents punts a l'hora de decidir els paràmetres a implementar:

- Els models amb paràmetres amb sentit (amb una interpretació clara) donen millor resultats que els models que estan formats amb paràmetres sense sentit.
- Amb un mateix nombre de paràmetres un model explicatiu es preferible a un model purament descriptiu més concret.

- El mateix succeeix amb models amb variables operacionals vers els que tenen variables que no es poden mesurar.
- Arribat el moment de valorar quin calibratge del model és millor cal escollir la que tingui millor poder predictiu i el més simple possible (amb menys paràmetres o més fàcil de treballar).

- *Especificacions inicials del sistema:*

Cal determinar les següents característiques per que el sistema funcioni correctament:

- Definir les xarxes d'interaccions. Per exemple com els agents interactuen a l'espai.
- Cal determinar els valors inicials de totes les variables.
- Les condicions de l'entorn, com es veuran reflectits les regles, si es determina que l'entorn és finit o infinit...
- Cal especificar els paràmetres del model. En el cas de que hi hagi dades reals, cal mesurar la diferència entre els resultats obtinguts a la simulació y les dades empíriques. Si en canvi no hi ha cap tipus de dades o aquestes no són suficients, cal buscar els valors adequats dels paràmetres perquè la simulació sigui realista i plausible.

5.2 Visualització:

Per poder facilitar la comprensió del model s'ha de treballar la part visual d'aquest. Una visualització eficient facilitarà en gran mesura la detecció de comportaments i característiques del model i farà el sistema molt més entenedor. Però aquesta representació gràfica comporta una gran dificultat deguda a la varietat de camps en els que es poden utilitzar els ABM cadascú amb la seva pròpia representació gràfica. En qualsevol cas, cal que el model compleixi les tècniques visuals cognitives i estètiques que s'han trobat a diferents estudis realitzats en aquest camp, encara que no tots afectin directament el disseny del model[10].

Primer de tot cal eliminar qualsevol font de confusió i aportar el màxim de claredat. Per aconseguir-ho, cal tenir en compte els principis de Gestalt i altres principis de la percepció de colors i entorn les limitacions del nostre sistema visual.

5.2.1 Principis de Gestalt:

Permeten predir com l'observador percebrà els elements gràfics d'un conjunt, per tant aquests principis també es poden aplicar a la modelització dels agents ja que aquests agents es poden considerar una part o element visual de tot el conjunt gràfic. A continuació explicarem els principis de Gestalt:

- Principi de semblança: els elements similars s'observaran com a grups visuals.
- Principi de proximitat: els elements s'agrupen parcial o seqüencialment depenent de la distància.
- Principi de simetria: els elements simètrics es perceben com a iguals
- Principi de continuïtat: els elements que tenen un patró o una direcció es perceben com a grups.

- Principi de destí comú: els elements que es movent junts es perceben com una agrupació.
- Principi de simplicitat: hom organitza de la forma més simple i regular per agrupar les formes.
- Principi d'igualtat: en grups d'elements es tendeix a agrupar els elements que tenen característiques semblats.
- Principi de tancament: les formes es perceben millor si tenen el contorn tancat.
- Principi d'experiència: la percepció que tenim dels elements es condicionada per la nostre experiència prèvia i el nostre entorn.

Per una altre banda cal seleccionar unes característiques visuals adequades per l'ABM que cal representar, no tots necessiten les mateixes característiques. Per poder realitzar aquesta tasca cal tenir en compte els paràmetres visuals següents:

- L'agent ha de poder esser diferenciat de la resta d'agents que l'envolten fàcilment.
- Els grups d'agents es poden visualitzar com a grups ràpidament
- Es poden estimar el nombre de relacions entre agents ràpidament.
- Els diferents agents es poden ordenar de manera fàcil i ràpida.

6. Sistemes de simulació basats en agents: eines

Els models basat sen agents es poden realitzar de 0 des de pràcticament tots els llenguatges de programació: C, C++, Java,... però hi ha diversos frameworks més user-friendly que faciliten part del procés. Alguns d'aquest son Swarm, Repast MASON; que proporcionen un seguit de llibreries i altres entorns més gràfics com Netlogo o Sesam que estan més enfocats per programadors inexperts.

- *MASON* (<http://cs.gmu.edu/~eclab/projects/mason/>)

És un entorn de simulacions basades en agents de diversos camps, realitzat en java per la universitat George Mason i laGMU centre de complexitat social. És especialment recomanat per simulacions on es important la velocitat o on cal executar per lots.

Algunes de les seves característiques són:

- Rapidesa i portabilitat.
- Els models són independents de la visualització, per tant es poden canviar fàcilment
- Els models es poden realitzar amb control de versions.
- Resultats iguals en diferents plataformes
- Els models poden funcionar en altres plataformes Java o aplicacions
- Visualització 2D i 3D
- Pot realitzar captures de pantalla i gravacions.
- En execucions per lots es pot parar una simulació guardar-la i importar-la a un altra dispositiu on es podrà reiniciar.

- *Repast(Java)* (<http://repast.sourceforge.net/>)

Recursive Porous Agent Simulation Toolkit. Va començar sent una implementació del Swarm Toolkit però ràpidament va realitzar-se un Toolkit complet. Es basa en Java com MASON i comparteixen gran part de les seves característiques. Com a desavantatge respecte MASON es pot trobar la seva rapidesa, Repast és una mica més lent que MASON però es més fàcil de configurar la interface gràfica d'usuari.

Es poden crear fàcilment models complexos i té eines per realitzar models 2D. Té la capacitat de llegir com a paràmetres d'entrada, especialment per execucions per lot, tant text pla com arxius XML. S'utilitza especialment per aprenentatge d'agents

- *Netlogo* (<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/index.shtml>)

És un llenguatge de programació funcional on els agents són representats pels anomenats "turtles". Es una eina molt fàcil d'utilitzar que permet fer representacions tant 2D com 3D i esta especialment enfocada per programadors inexperts.

Com que es un llenguatge funcional, els algoritmes són fàcils d'escriure ja que s'escriuen de forma semblant a les oracions però no es un llenguatge orientat a objectes i això comporta que no es vegi amb claredat quines funcions afecten a un determinat agent. A més es difícil expandir models senzills per realitzar altres de més complexos.

- *Swarm* (http://www.swarm.org/wiki/Main_Page)

És un plataforma de simulació d'ABM open source realitzat pel Swarm Development Group l'any 1994. Utilitza el llenguatge de programació Objective-C però recentment s'ha adaptat per poder treballar amb Java.

- *R* (<https://cran.r-project.org/>)

És un llenguatge de programació enfocat sobretot a la estadística computacional que té una gran comunitat open source on s'hi troba un gran nombre de packages realitzats pels mateixos usuaris. De fet hi ha packages com RNetLogo que permeten el disseny de models utilitzant tant R com NetLogo. S'utilitza en àmbits com el data mining, l'economia, la investigació biomèdica, la bioinformàtica...

6.1 Eines utilitzades en el projecte

En aquest projecte s'ha decidit l'ús de MASON per diverses raons: la seva adaptabilitat, facilitat d'ús i per la capacitat de suportar una gran quantitat d'agents, molt necessària en la simulació que volem representar. A més s'ha tingut en compte els coneixements de l'autor en Java.

Altres eines que s'han utilitzat són:

- Com entorn de programació s'ha decidit a utilitzar Eclipse i s'ha procedit a la instal·lació del framework de Mason necessari.
- Com a control de versions, s'ha creat un projecte a [github](https://github.com) per poder tenir un gestor de versions extern.

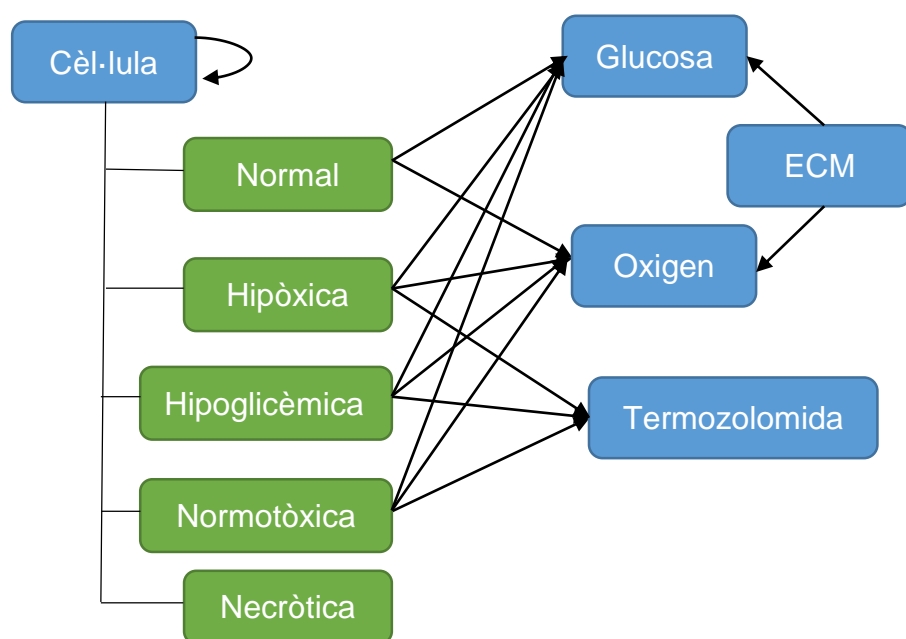
7. Disseny de la simulació ABM

Per realitzar el desenvolupament d'una simulació cal que definim els agents que el formen, les interaccions entre agents i les regles que determinen el comportament dels agents. A continuació descriurem quines han sigut les decisions per la definició de la simulació i perquè s'han pres.

D'altra banda també s'explica com s'ha definit a nivell tècnic el sistema: la definició de les classes que formen la implementació, els diagrames de flux que segueixen els agents a cadascun dels passos de l'execució de la simulació i els paràmetres configurables que contindrà el sistema.

7.1 Agents i regles

Per la correcta definició del sistema el primer que cal decidir és quins seran els agents que el formen, quin comportament tenen i com interactuen. Els gliomes estan formats per cèl·lules i la nostra aproximació es realitza a aquest nivell, el cel·lular. Per tant l'agent més important que forma el model és la cèl·lula.



Il·lustració 6. En blau podem veure els agents i les seves interaccions. En verd els diferents estats de l'agent cèl·lula.

següents: normal, normotòxic, hipòxic, hipoglicèmic i necròtic. Els estats, hipoglicèmic, normotòxic i hipòxic són estats que es consideren tumorals. Aquests estats concorden amb els descrits a l'apartat 2.2 del document. Aquestes cèl·lules tindran la possibilitat de proliferar i de moure's per l'entorn segons un rati establert per un paràmetre. En el cas de les cèl·lules necròtiques (o cèl·lules mortes) no realitzaran cap acció: no proliferen, no es mouen i no consumeixen nutrients.

D'altra banda, s'introdueixen dos agents més, l'oxigen i la glucosa. Aquests dos agents cal que estiguin al sistema perquè són agents que modifiquen els estats cel·lulars (depenent de la disponibilitat d'aquests nutrients l'estat de la cèl·lula serà un o altre) A

Tanmateix les cèl·lules es comportaran de forma diferent segons les característiques del seu entorn i els agents que s'hi troben. Aquests canvis de comportament es representaran mitjançant estats, cada cèl·lula es trobarà en un estat determinat a cada pas de la simulació i aquest estat és qui conté el conjunt de regles per les quals es regeix la cèl·lula.

Els estats que pot tenir una cèl·lula són els

més, s'han representat com a agents i no com a objectes sense regles, perquè tindran un moviment continu per l'entorn.

En conclusió la glucosa i l'oxigen interaccionaran amb les cèl·lules, es consumiran i, en cas de que sigui necessari, modificaran el comportament de les cèl·lules. Per mantenir una concentració estable d'aquests agents s'afegeix l'agent ECM (o matriu extracel·lular). Aquest agent es l'encarregat de introduir nous agents glucosa i oxigen al sistema però tindrà cap representació visual.

Agents		Regles	Interaccions
ECM		Creació de Glucosa i oxigen	Glucosa i oxigen
Glucosa		Difusió	Cèl·lules
Oxigen		Difusió	Cèl·lules
Termozolomida		Difusió	Cèl·lules
Cèl·lula	<i>Estat</i>		
	Cèl·lula normal	Divisió i consum de nutrients i motilitat.	Glucosa, oxigen i altres cèl·lules
	Cèl·lula cancerígena normotòxica	Divisió i consum de nutrients, reacció enfront la termozolomida i motilitat.	Glucosa, oxigen, altres cèl·lules i termozolomida.
	Cèl·lula cancerígena hipòxica	Divisió i consum de nutrients, reacció enfront la termozolomida i motilitat.	Glucosa, oxigen, altres cèl·lules i termozolomida.
	Cèl·lula cancerígena hipoglicèmica	Divisió i consum de nutrients, reacció enfront la termozolomida i motilitat.	Glucosa, oxigen, altres cèl·lules i termozolomida.
	Cèl·lula necròtica	“Obstacle”	Altres cèl·lules

Per últim es representarà l'agent termozolomida, el fàrmac que controla l'expansió del tumor. Aquest agent afectarà modificarà el comportament de les cèl·lules tumorals(hipòxiques, hipoglicèmiques i normotòxiques)

També s'ha de tenir en compte que les cèl·lules interaccionaran entre elles. Qualsevol tipus de cèl·lula tumoral indueix a les cèl·lules normals del seu voltant a canviar a l'estat normotòxica. També les cèl·lules necròtiques afecten a les altres cèl·lules per canviar cap a l'estat necròtic.

Per últim tenim les següents interaccions entre els diferents agent:

- Les cèl·lules i els nutrients(oxigen i glucosa), ja que totes les cèl·lules (excepte les necròtiques) consumeixen nutrients.
- L'ECM interactua amb l'oxigen i la glucosa, ja que crea agents d'aquest tipus.
- Les cèl·lules tumorals (normotòxiques, hipòxiques i hipoglicèmiques) amb la termozolomida, són les que es veuran afectades pel fàrmac.
- Les cèl·lules necròtiques amb altres cèl·lules, poden provocar que arribi al mateix estat les cèl·lules dels voltants.

El següent pas es determinar les regles del sistema per cadascun dels agents i quins paràmetres determinen aquestes regles:

- *Cèl·lula normal.*

Per la cèl·lula normal tenim les següents regles:

- Es dividirà segons un rati establert pel paràmetre: ProliferationRatioNormal. Quan el valor aleatori sigui inferior al del paràmetre es crearà un agent cèl·lula nou en una posició propera a la cèl·lula original.
- El consum de nutrients ve establert per dos comptadors que té cada cèl·lula. El valor d'aquest comptador augmenta cada step segons el valor establert per dos paràmetres: OxygenConsumptionNormal i GluConsumptionNormal. Si arriba a la unitat o la supera, llavors cal que la cèl·lula consumeixi el valor determinat.
- Entorn la motilitat cel·lular, només es representa la motilitat aleatòria per poder simplificar el model. Aquesta regla queda parametritzada per: MotilityRatioNormal. Quan el valor aleatori és inferior a aquest paràmetre, la cèl·lula es desplaça a una posició aleatòria de l'entorn. En el cas de que el lloc estigui ocupat per una altre cèl·lula, aquesta no es mou.
- Hi ha una probabilitat aleatòria de que una cèl·lula normal passi a l'estat tumoral. El paràmetre que determina aquesta regla és: RandomChangetoTumor.
- A més també tenim la possibilitat de que una cèl·lula normal passi a estat tumoral pel contacte amb altres cèl·lules tumorals. La probabilitat de que això es doni la trobem al paràmetre: ChangetoTumorbyContact. Quantes més cèl·lules tumorals hi hagin al voltant més probabilitats hi ha.
- L'Apoptosis o mort cel·lular ve donada per una probabilitat aleatòria determinada pel paràmetre: ApoptosisValue.
- A més el contacte amb altres cèl·lules que estan en estat necròtic també comporta la possibilitat de canviar d'estat. Quantes més cèl·lules necròtiques al voltant, més possibilitats. El paràmetre que determina aquest canvi és: ChangeToNecroticbyContact.
- La representació visual d'aquest element és en color verd i un cercle de mida gran

- *Cèl·lules cancerígenes/tumoral*

o *Cèl·lula cancerígena normotòxica.*

En el cas de les cèl·lules normotòxiques trobem :

- Primer de tot es divideix segons un rati establert pel paràmetre: ProliferationRatioNormotoxic. El funcionament d'aquesta regla es igual que la proliferació en les cèl·lules normals però canvia el valor del paràmetre.
- El consum de nutrients ve establert per dos comptadors que té cada cèl·lula. El valor d'aquest comptador augmenta cada step segons el valor

establert per dos paràmetres: `OxygenConsumptionNormotoxic` i `GluConsumptionNormotoxic`. Si arriba a la unitat o la supera, llavors cal que la cèl·lula consumeixi el valor determinat.

- La motilitat en el cas de les cèl·lules normotòxiques es troba augmentada respecte les normals en el sistema real. Aquesta motilitat ve determinada pel paràmetre: `MotilityRatioNormotoxic` i funciona igual que en les cèl·lules normals.
- Com en les cèl·lules normals, es pot donar apoptosis de forma espontània i per contacte amb altres cèl·lules. En el primer cas, ve donat per la mateixa probabilitat que en les cèl·lules normals, pel paràmetre: `ApoptosisValue`. En el segon, ve determinat per: `ChangeToNecroticbyContact`.
- Hi ha un altre factor que també provoca apoptosis en les cèl·lules tumorals, la termozolomida. Si hi ha un agent termozolomida al voltant de la cèl·lula aquesta passarà a l'estat necròtic.
- La representació visual d'aquest element és en color vermell i mida gran.

○ *Cèl·lula cancerígena hipoglicèmica.*

Per la cèl·lula hipoglicèmica trobem les següents regles:

- La proliferació en les cèl·lules hipoglicèmiques és inferior a les normotòxiques. El rati ve establert pel paràmetre: `ProliferationRatioHypoglycemic`.
- En el cas de les cèl·lules hipoglicèmiques el consum de nutrients es veu fortament reduït. Aquest ve establert per dos comptadors que té cada cèl·lula. El valor d'aquests comptadors augmenta cada step segons el valor establert per dos paràmetres: `OxygenConsumptionHypoglycemic` i `GluConsumptionHypoglycemic`. Si arriba a la unitat o la supera, llavors cal que la cèl·lula consumeixi el valor determinat. En el cas de que no hi hagi suficients nutrients la cèl·lula canvia a estat apoptòtic.
- La motilitat de les cèl·lules hipoglicèmiques es troba reduïda respecte de les normotòxiques i ve determinada pel paràmetre: `MotilityRatioHypoglycemic`.
- Com en els estats anteriors, es pot donar apoptosis de forma espontània i per contacte amb altres cèl·lules. En el primer cas, ve donat per la mateixa probabilitat que en les cèl·lules normals, pel paràmetre: `ApoptosisValue`. En el segon, ve determinat per: `ChangeToNecroticbyContact`.
- Hi ha un altre factor que també provoca apoptosis en les cèl·lules tumorals, la termozolomida. Si hi ha un agent termozolomida al voltant de la cèl·lula aquesta passarà a l'estat necròtic.
- La representació visual d'aquest element és en color rosa i mida gran.

○ *Cèl·lula cancerígena hipòxica.*

- Les cèl·lules hipòxiques es divideixen a una velocitat inferior que les cèl·lules normotòxiques. El rati de proliferació ve donat pel paràmetre: ProliferationRatioHypoxic.
- A les cèl·lules hipòxiques el consum de nutrients es veu lleugerament reduït respecte les normotòxiques. Igual que en els casos anteriors, trobem dos comptadors que augmenten segons els paràmetres: OxygenConsumptionHypoxic i GluConsumptionHypoxic.
- En el cas de les cèl·lules hipòxiques es pot observar que la motilitat es troba augmentada respecte de les normotòxiques i el paràmetre que determina el valor és el següent: MotilityRatioHypoxic.
- Com en els estats anteriors, es pot donar apoptosi de forma espontània i per contacte amb altres cèl·lules. En el primer cas, ve donat per la mateixa probabilitat que en les cèl·lules normals, pel paràmetre: ApoptosisValue. En el segon, ve determinat per: ChangeToNecroticbyContact.
- També com en els casos anteriors, hi ha la possibilitat de que es doni apoptosi de forma espontània.
- Hi ha un altre factor que també provoca apoptosi en les cèl·lules tumorals, la termozolomida. Si hi ha un agent termozolomida al voltant de la cèl·lula aquesta passarà a l'estat necròtic.
- La representació visual d'aquest element és en color blau i mida gran.

- *Cèl·lules necròtiques:*

- Les cèl·lules necròtiques no es divideixen, no es mouen ni consumeixen nutrients. No realitzen cap acció.
- La representació es dona en color gris i mida gran

- *Glucosa*

- L'agent glucosa es mou per tot l'entorn de forma aleatòria.
- Apareixen molècules de glucosa a cada step de l'execució per la perifèria de l'entorn.
- La representació és en color blau clar i mida petita

- *Oxigen*

- L'oxigen es mou de la mateixa manera que la glucosa, de forma aleatòria per tot l'entorn.
- Els agents d'oxigen apareixen de forma aleatòria per tota la perifèria de l'entorn a cada step de l'execució.
- La representació és en color blanc i mida petita.

- *Termozolomida*
 - Com la l'oxigen i la glucosa, la termozolomida es mou per tot l'entorn de forma aleatòria.
 - No apareixen més termozolomides durant l'execució ni es consumeixen les que hi ha. El paràmetre que determina quina quantitat de termozolomida hi ha a l'inici és: nTermozolomide.
 - Representació en color groc i mida mitjana

- *Matriu extracel·lular*
 - Crea noves molècules d'Oxigen i glucosa.
 - No apareix representat al sistema.

7.1.1. Consideracions de disseny

Per una altra banda s'ha establert que l'inici de la simulació serà aleatori, per poder veure com la situació en la qual apareixen les cèl·lules tumorals també pot afectar a la malignitat de la tumoració. A l'inici de l'execució s'ha decidit que es situïn 50 cèl·lules a una zona determinada de l'entorn que representaran una part del teixit on es desenvolupa el glioma. La majoria d'aquestes cèl·lules inicials estaran en estat normal molt però algunes estaran en normotòxics, el rati d'aparició es 1/50. En tot cas si apareixen només cèl·lules en estat normal, les tumorals apareixeran igualment pel rati de transformació a tumoral.

Sobre el moviment dels agents cal tenir en compte que només s'ha considerat la motilitat aleatòria per tal de reduir la complexitat al sistema. En versions més complexes es podria tenir en compte que les cèl·lules, sobretot les tumorals, es mouen especialment cap a zones amb més nutrients.

A més, no s'ha considerat la divisió i proliferació de les cèl·lules en estat normal. Perquè en un teixit normal sa les cèl·lules es troben en una concentració estable, les que moren per envelliment són ràpidament substituïdes. Però, en entorns estranys on per exemple hi ha cèl·lules tumorals aquest equilibri es veu alterat. Per aquest motiu, en estadis avançats de la malaltia si que podran morir per la falta de nutrients provocat per l'alt consum de nutrients del tumor. Al sistema real això queda reflectit en la pèrdua de funcionalitat del teixit afectat. De tota manera si que s'ha considerat que les cèl·lules necròtiques afecten a les cèl·lules del seu voltant i provoquen en algunes necrosi, independentment del tipus que siguin.

Per una altra banda, els ratis de divisió i motilitat cel·lulars queden parametrizats. Primer es va pensar que fos un únic paràmetre per la divisió i un per la motilitat i cada tipus cel·lular rebria una modificació d'aquest paràmetre. Aquesta primera proposta es va pensar amb la finalitat de simplificar una part del sistema. Però, finalment, es va decidir que cada estat tumoral tindria el seu propi rati. Aquest canvi aporta al sistema molta versatilitat ja que permet representar diferents tipus de gliomes segons el seu grau d'agressivitat i proliferació.

El consum d'oxigen i glucosa per part de les cèl·lules s'ha implementat de forma que no cal que sigui unitari per cada pas de l'execució, només es consumirà una vegada cada un numero determinat de passos. Aquest valor ve determinat per un paràmetre que es pot modificar. Una vegada aquest comptador arriba a 1 o el superi, es consumirà el nombre enter de molècules corresponents.

S'ha considerat l'aparició de l'agent matriu extracel·lular com a creador dels agents: oxigen i glucosa però aquest rati de formació serà sempre estable. No s'ha tingut en compte que conforme el tumor avança aquesta matriu es va degradant i això afecta a la aparició de nutrients.

La representació visual s'ha intentat que ajudi a l'enteniment del sistema, per això s'han representat diferents mides dels agents en relació la seva dimensió real. En el cas de la termozolomida s'ha afegit una mida mitjana degut a la seva importància al sistema i la necessitat de que es vegi amb claredat. També s'ha considerat que una mida adequada per representar l'entorn seria 300x300, perquè és una mida adaptada a tot tipus de resolució i que redueix la necessitat d'una gran quantitat de recursos procedents de l'ordinador que executa el sistema.

7.2 Paràmetres del sistema

A continuació, descriurem els paràmetres que poden ésser configurats per adaptar el sistema a les diferents simulacions i que s'han comentat en l'apartat anterior. A més determinarem quins són els seus valors per defecte.

7.2.1 Paràmetres generals

Primer parlarem dels paràmetres generals de l'entorn, que afecten a diferents tipus cel·lulars o a l'inici de l'execució.

El paràmetre d'inici de l'execució és

- *nTermozolomide*: és el paràmetre que determina la quantitat de termozolomida que hi haurà al sistema. El valor que tingui determinarà quants agents termozolomida hi ha a l'inici de l'execució. Com més alt sigui el valor més ràpid es donarà l'efecte del fàrmac ja que hi haurà més cèl·lules tumorals en contacte amb un agent termozolomida. Per exemple, si el valor d'aquest paràmetre és 20, apareixeran 20 agents termozolomida a l'inici de l'execució a una posició aleatòria. Aquest paràmetre no pot contenir valors decimals i no té cap valor límit, el límit ve determinat per la capacitat de processament de la maquina que executa la simulació.

D'altra banda, els paràmetres següents cal que estiguin entre 0 i 1. Com més proper a 1 sigui el valor, més probabilitats hi ha de que l'agent realitzi l'acció que controla el paràmetre. A continuació descrivim els diferents paràmetres que segueixen aquest comportament:

- *ApoptosisValue*: rati que determina que una cèl·lula passi a estat necròtic de forma aleatòria.

- `ChangeToNecroticbyContact`: valor que determina el rati de possibilitat de que una cèl·lula normal passi a necròtica per tenir una cèl·lula necròtica al seu voltant.
- `RandomChangetoTumor`: valor que determina la possibilitat que una cèl·lula normal passi a l'estat tumoral de forma aleatòria.
- `ChangetoTumorbyContact`: valor que determina el rati de possibilitat que una cèl·lula normal es torni tumoral per tenir una cèl·lula tumoral al seu voltant.

7.2.2. *Consum de nutrients*

Els següents paràmetres determinen el valor que augmentarà el comptatge de consum d'una cèl·lula a cada step. Cada tipus cel·lular tindrà un valor propi per poder representar els diferents consums de cadascun dels estats. Com s'ha explicat en l'apartat 7.11, aquest valor s'anirà acumulant a cada pas de l'execució i quan arribi a 1 o a un valor superior es consumirà aquest valor acumulat d'oxigen i/o glucosa. Els paràmetres són els següents:

- `OxygenConsumptionNormal`
- `GluConsumptionNormal`
- `OxygenConsumptionNormtoxic`
- `GluConsumptionNormtoxic`
- `OxygenConsumptionHypoxic`
- `GluConsumptionHypoxic`
- `OxygenConsumptionHypoglycemic`
- `GluConsumptionHypoglycemic`

A continuació explicarem un exemple del funcionament d'aquests paràmetres:

- Si tenim tres cèl·lules: cèl·lula 1 en estat normal, cèl·lula 2 en estat normotòxic, cèl·lula 3 en estat hipòxic. Totes tenen els seus comptadors a 0.
- Els paràmetres estan determinats de la següent manera:

- `OxygenConsumptionNormal`: 0.25
- `GluConsumptionNormal`: 0.25
- `OxygenConsumptionNormtoxic`: 0.5
- `GluConsumptionNormtoxic`: 1
- `OxygenConsumptionHypoxic`: 0.1
- `GluConsumptionHypoxic`: 0.1

A l'step 1 tindrem les cèl·lules de la següent manera:

- Cèl·lula 1: Tant el comptador de glucosa com el d'oxigen es troben a 0.25. Per tant la cèl·lula no consumeix cap nutrients
- Cèl·lula 2: El comptador de glucosa es troba a 1 i el d'oxigen a 0.5, per tant la cèl·lula consumirà una glucosa del seu entorn i reiniciarà el seu comptador.
- Cèl·lula 3: El dos comptadors es troben a 0.1

A l' step 2, el sistema es trobarà en l' estat descrit a continuació:

- Cèl·lula 1: Tant el comptador de glucosa com el d'oxigen es troben a 0.5. Per tant la cèl·lula no consumeix cap nutrients
- Cèl·lula 2: El comptador de glucosa es troba a 1 i el d'oxigen a 1, per tant la cèl·lula consumirà una glucosa i un oxigen del seu entorn del seu entorn i reiniciaran el seu comptadors.
- Cèl·lula 3: El dos comptadors es troben a 0.2.

A l' step 3 tindrem el següent estat:

- Cèl·lula 1: Tant el comptador de glucosa com el d'oxigen es troben a 0.75. Per tant la cèl·lula no consumeix cap nutrients
- Cèl·lula 2: El comptador de glucosa es troba a 1 i el d'oxigen a 0.5, per tant la cèl·lula consumirà una glucosa.
- Cèl·lula 3: El dos comptadors es troben a 0.3.

A l' step 4 tindrem la situació següent:

- Cèl·lula 1: Tant el comptador de glucosa com el d'oxigen es troben a 1. Per tant la cèl·lula consumirà un oxigen, una glucosa i reiniciarà els comptadors.
- Cèl·lula 2: El comptador de glucosa es troba a 1 i el d'oxigen a 1, per tant la cèl·lula consumirà ambdós nutrients dels voltants.
- Cèl·lula 3: El dos comptadors es troben a 0.4.

I així consecutivament a cada pas de l'execució.

7.2.3 Proliferació i motilitat

A la primera versió de la implementació aquests paràmetres quedaven reduïts només a dos: proliferationRate i motilityRate. On cadascun dels diferents estats tenia un "valor de modificació" que alterava aquest paràmetre augmentant-lo o disminuint-lo, per modelar el comportament de cada estat cel·lular. Al final es va decidir parametritzar-los tots. Aquesta decisió es va prendre per donar la possibilitat a l'usuari d'introduir dades que vulgui visualitzar o representar. I d'aquesta manera es poden representar els diversos gliomes que es poden donar segons el seu nivell d'agressivitat o fins i tot casos reals concrets.

Els següents valors cal que estiguin entre 0 i 1 i determinen probabilitats de que es doni la divisió cel·lular(Proliferation) o el moviment(motility) per cada estat cel·lular. Cal tenir en compte que si el valor és 1, a cada step es realitzarà la acció que controla el paràmetre. A continuació citem els noms dels paràmetres:

- ProliferationRatioNormal
- MotilityRatioNormal
- ProliferationRatioNormtoxic
- MotilityRatioNormtoxic
- ProliferationRatioHypoxic

- MotilityRatioHypoxic
- ProliferationRatioHypoglycemic
- MotilityRatioHypoglycemic

7.3 Arquitectura de la simulació

A continuació descriurem el disseny de l'arquitectura de la simulació on quedaran representats els diferents agents i estats. Primer de tot cal determinar la classe Environment, on es trobaran els agents, i una classe per cadascun dels agents que es troben al sistema. La classe Environment conté la informació general del sistema i els paràmetres editables i de consulta. Les tres classes principals: Cell, ECM i la superclasse Molecule, es trobaran relacionades amb Environment.

Els primers agents són els compresos dins de la classe Molecule, aquesta superclasse comparteix el tipus de moviment (moviment per difusió) pels tres diferents agents i la seva eliminació degut al consum per les cèl·lules (només en el cas de l'Oxygen i la Glucose). Dins d'aquesta superclasse trobem les subclasses: termozolomida i dos elements bàsics del metabolisme cel·lular: l'oxigen i la glucosa. Cadascun d'aquests afectaran de forma diferent la resta d'agents del tipus cèl·lula per això s'han considerat agents diferents. En el cas de la glucosa i l'oxigen, seran consumits per les cèl·lules. En canvi la termozolomida només afecta al comportament de les cèl·lules tumorals.

Tanmateix hi ha la classe ECM que es troba relacionada amb Environment, que s'encarrega de crear nous agents oxigen i glucosa, conté les funcions necessàries per crear els nous agents als límits de l'entorn. Cal tenir en compte que aquest agent no tindrà representació visual.

Per una altra banda trobem un altre agent Cell, la cèl·lula. Aquesta classe conté la informació bàsica de la cèl·lula: la seva posició a l'entorn i el CellState. També controla els diferents canvis d'estat de la cèl·lula i es troba relacionat amb l'enumeració CauseOfDeath, que determinarà quina es la causa de que una cèl·lula sigui necròtica.

S'ha aplicat el patró d'estat per representar els diferents estats d'una cèl·lula. El patró d'estat consisteix en l'encapsulament dels diferents estats o comportaments en classes que pengen d'una superclasse Estat. El principal avantatge es que permet el canvi de comportament de la classe que s'hi troba lligada depenent de l'estat en que es trobi.

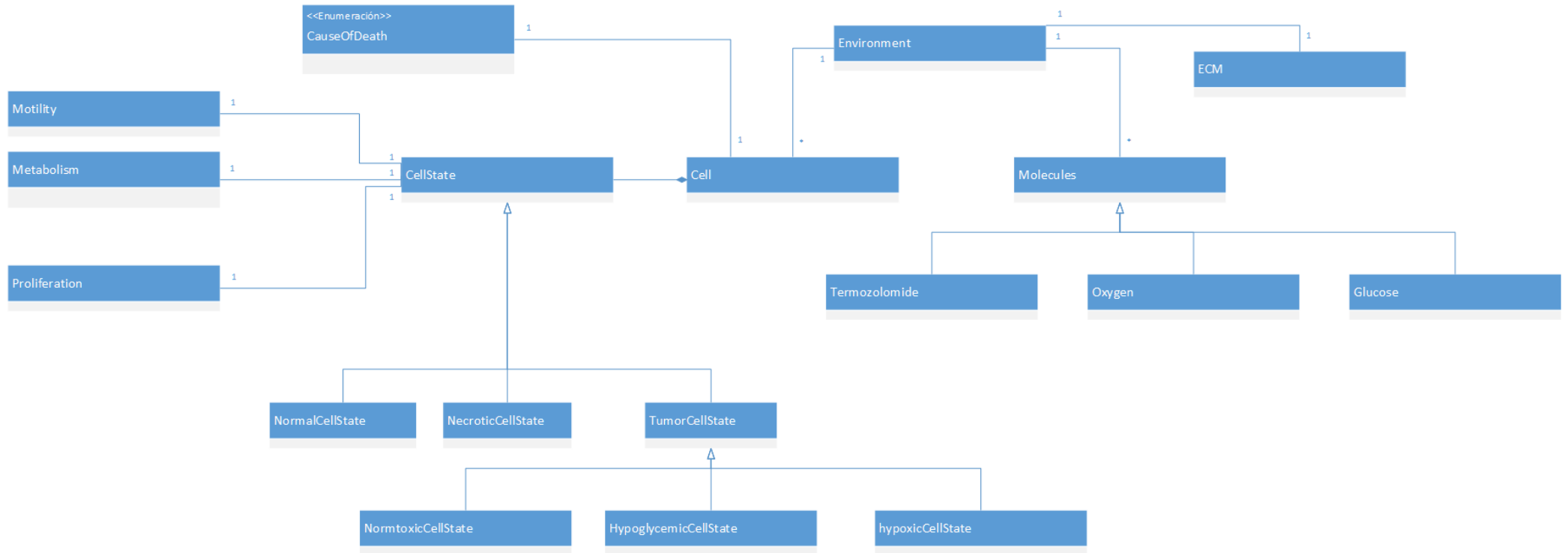
Per tant trobem la cèl·lula es troba vinculada a CellState, classe abstracta que conté les subclasses específiques per cada estat, i cada CellState es troba relacionat amb un Motility, un Metabolism i un Proliferation. Cadascun d'aquests conté les funcions relacionades al comportament que indiquen. La superclasse CellState conté les subclasses següents:

- NormalCellState: conté el comportament específic a cada step de les cèl·lules normals, on es té en compte la possibilitat de tornar-se necròtica o tumoral i el consum
- NecroticCellState: conté el comportament específic de les cèl·lules necròtiques ja mortes.

- TumourCellState: que es subdivideix en:
 - NormtoxicCellState: conté el comportament específic de les cèl·lules amb metabolisme tumoral normal (però diferent al normal)
 - HypoglycemicCellState: conté el comportament de les cèl·lules hipoglicèmiques
 - HypoxicCellState: conté el comportament específic de les cèl·lules hipòxiques.

Cadascun dels estats també conté les funcions necessàries per actualitzar el comptador de cada tipus cel·lular.

7.4 Diagrama de classes



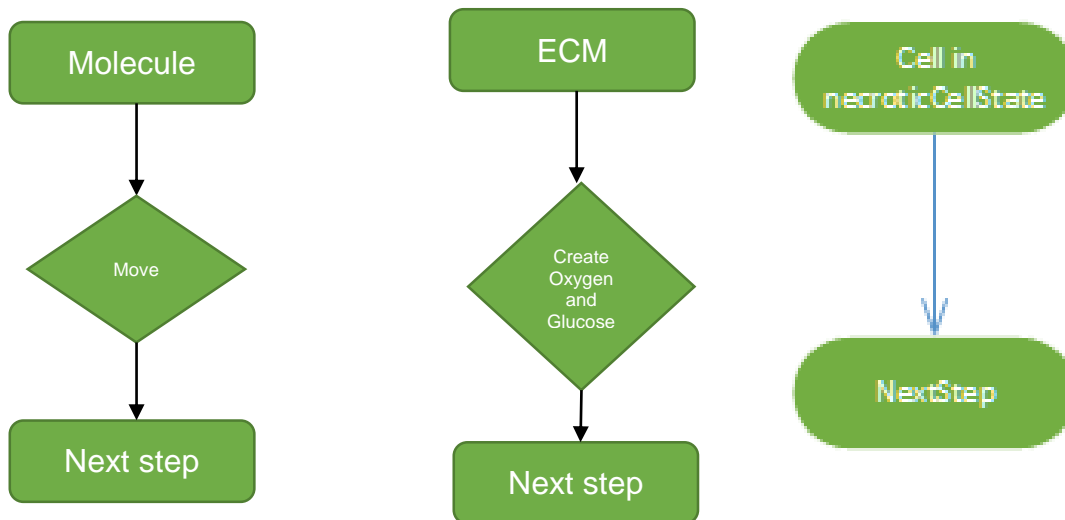
Il·lustració 7. Diagrama de classes del sistema modelat.

7.5 Diagrames de flux

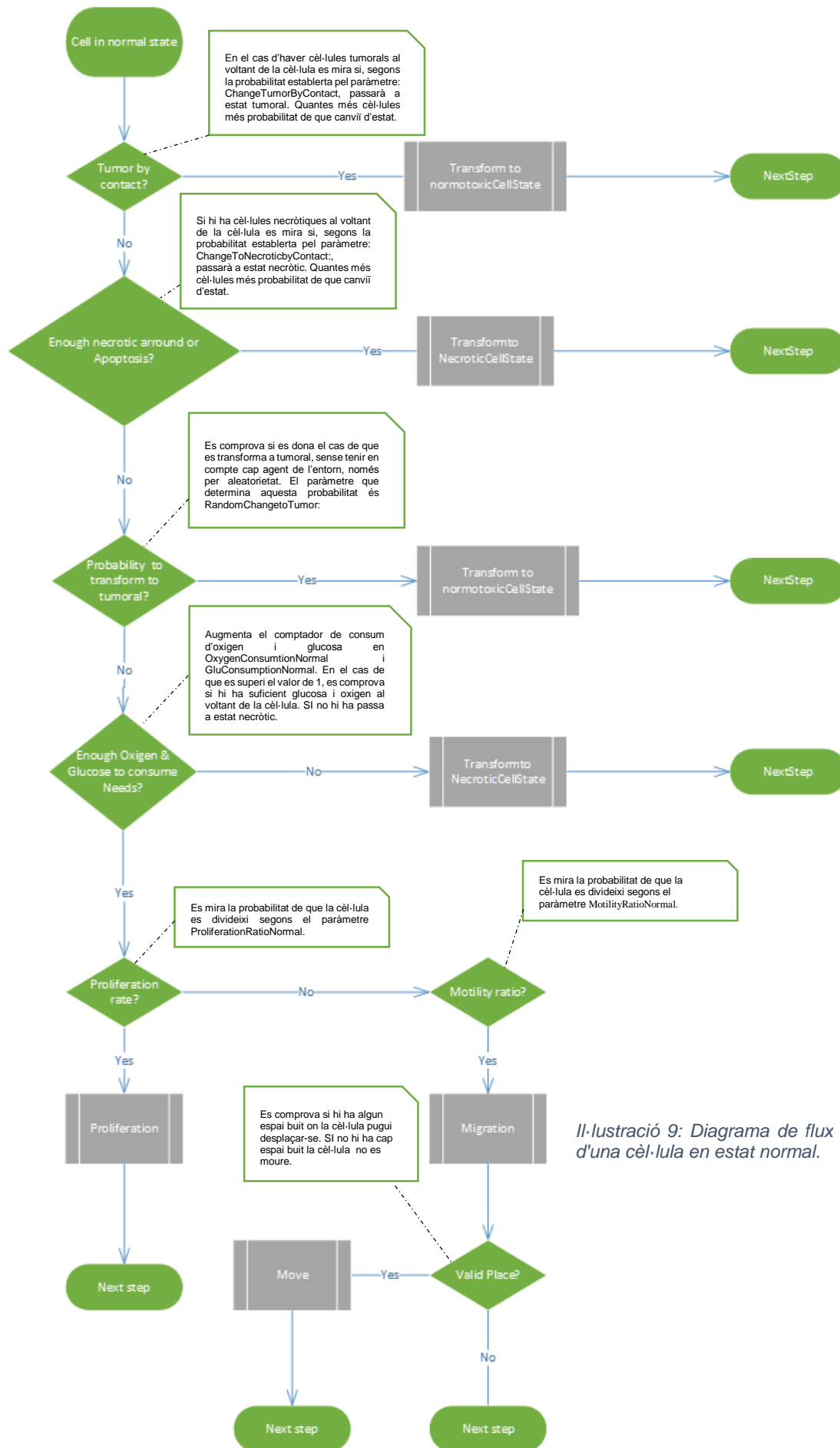
A continuació trobem els diagrames de flux del comportament de l'agent cèl·lula segons l'estat de cada cèl·lula. Aquests passos són les decisions per les quals passarà la cèl·lula a cada step. Aquests diagrames són els que s'han tingut en compte per la implementació del sistema. Una anotació a destacar és que el consum d'oxigen no té perquè realitzar-se a cada pas de la simulació. A cada step s'incrementa un valor de la necessitat d'oxigen de cada cèl·lula i en el cas de que aquesta superi la unitat es consumirà el valor que tingui aquest.

A continuació expliquem els diagrames de flux dels agents més simples i mostrem el seu esquema:

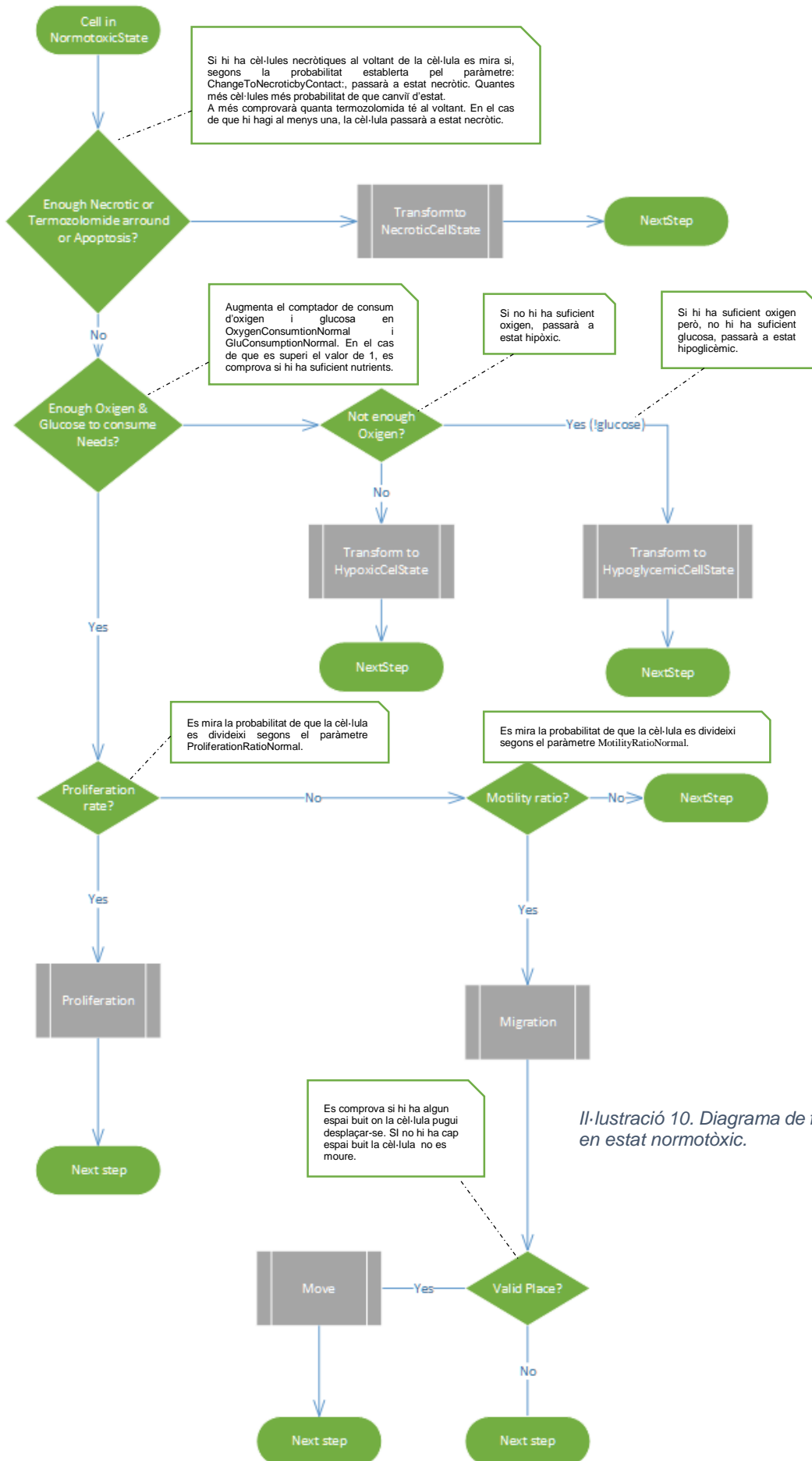
- Termozolomida, glucosa i oxigen: a cada step es mouran aleatòriament al seu voltant.
- L'agent ECM només realitza una acció a cada step, crea nous agents: tant de glucosa com d'oxigen als extrems de l'entorn.
- Cèl·lules en estat necròtic, no realitzen cap acció ni responen a cap agent del sistema.



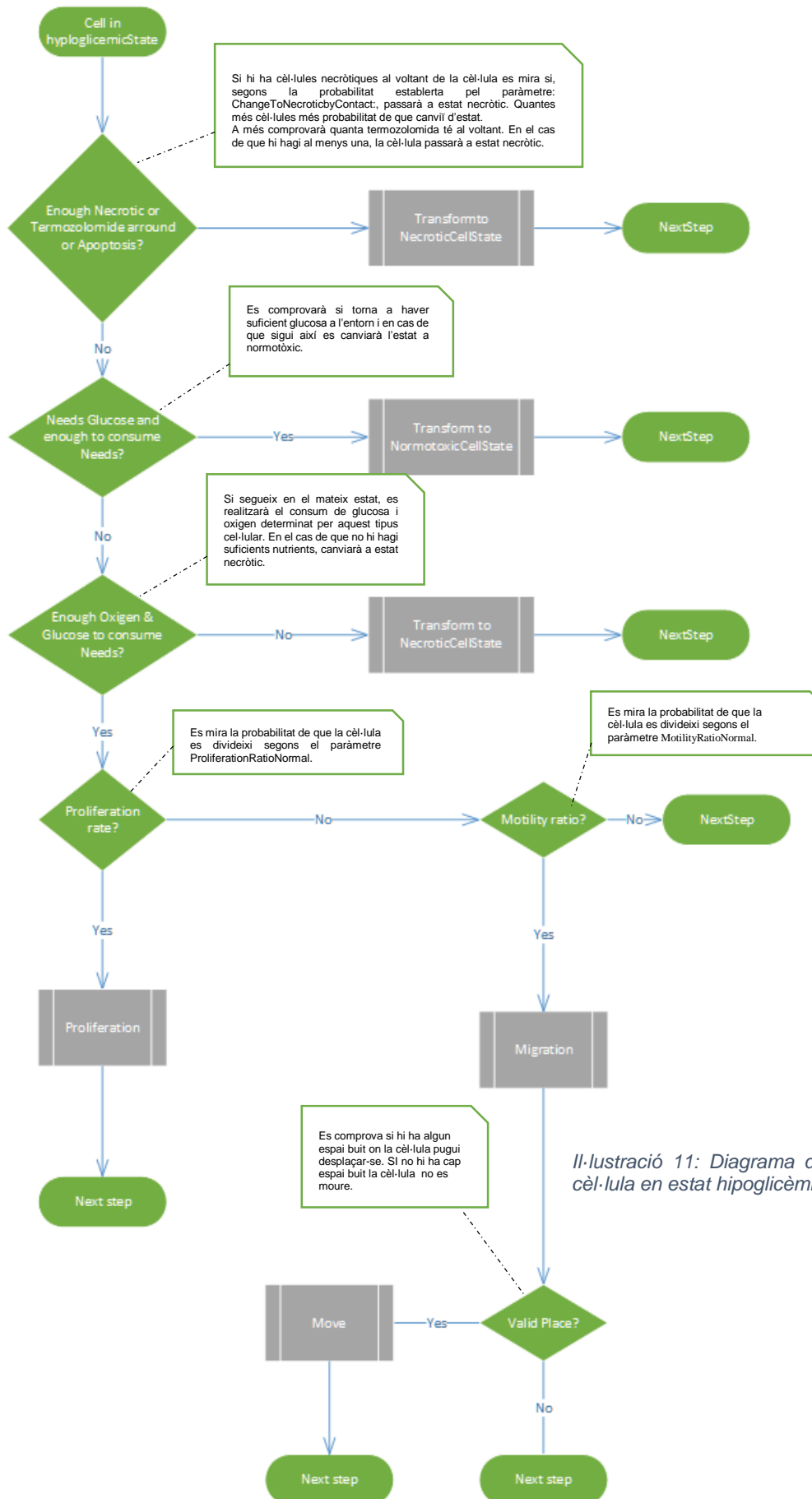
Il·lustració 8. Diagrames de flux senzills. A l'esquerre diagrama de les classes Molecule (oxigen, glucosa i termozolomida), al mig l'agent ECM i a la dreta les cèl·lules necròtiques..



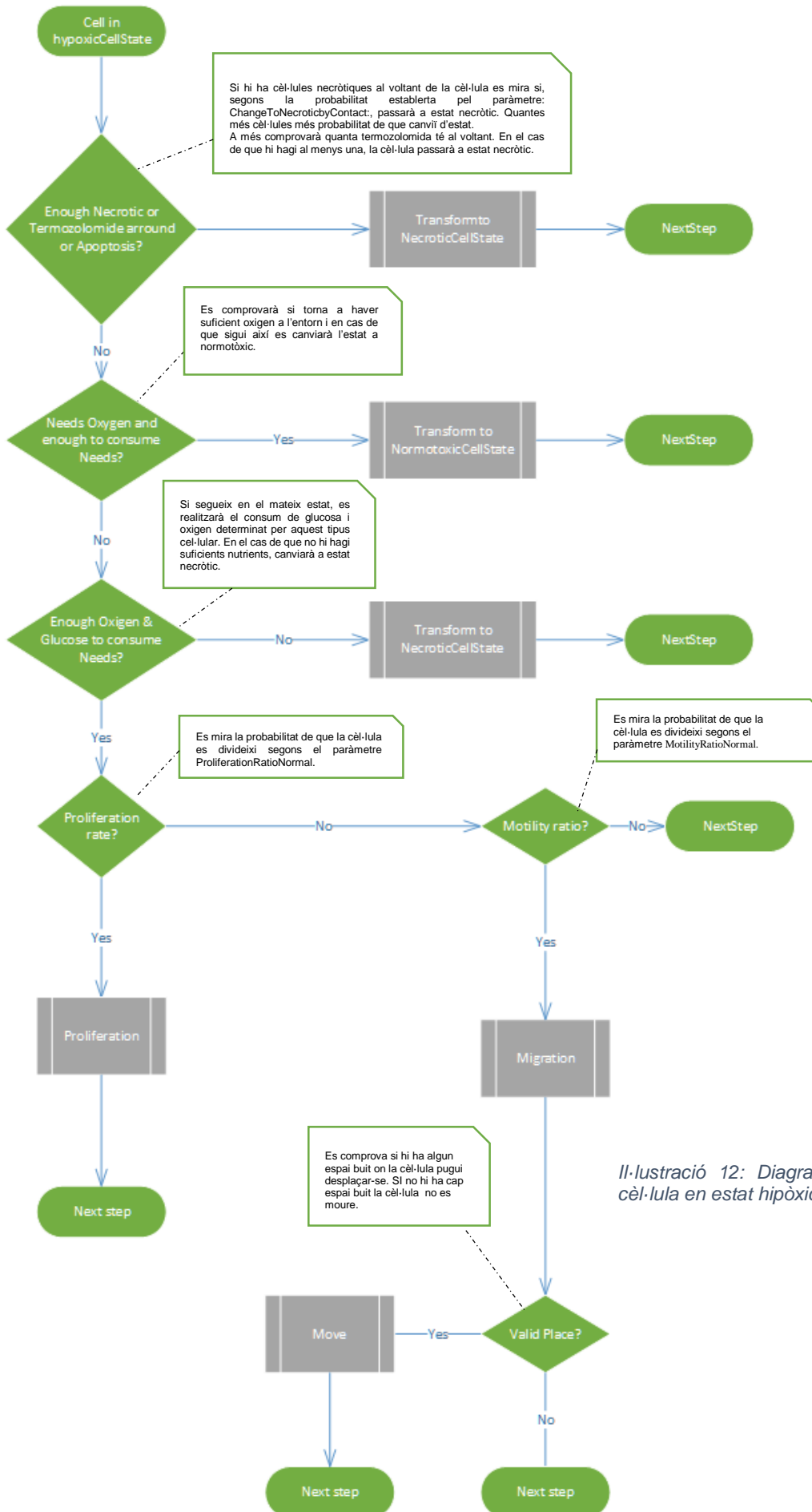
Il·lustració 9: Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat normal.



II·lustració 10. Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat normotòxic.



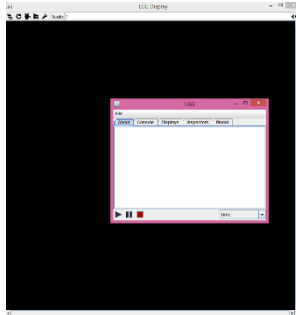
Il·lustració 11: Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat hipoglucèmic.



Il·lustració 12: Diagrama de flux d'una cèl·lula en estat hipòxic.

8. Guia d'ús de la simulació.

Primer de tot cal executar la simulació executant l'arxiu: Glioma and termozolomide simulation.jar



Il·lustració 13. Imatge de l'inici de l'execució de la simulació

S'obriran dues finestres, una on es mostra la simulació (amb un fons negre) i una altre on es poden introduir els valors dels paràmetres i consultar valors.

Al clicar el botó de play, podrem veure com es dibuixen les primeres molècules i cèl·lules al sistema i com van evolucionant al llarg del temps.

A la finestra de control podem trobar diverses pestanyes i botons que explicarem a continuació:

Pestanya displays: mostra les diferents finestres que es troben en l'execució actual. En el nostre cas sempre hi haurà només una LGG display.

Pestanya model: permet consultar o determinar els paràmetres del sistema

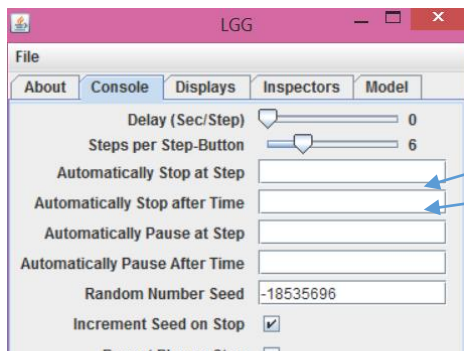
Pestanya inspectors: Mostra informació de l'agent seleccionat.

Permet escollir com es comptarà l'execució per passos, temps...

Icones execució pas per pas.

Comandament per iniciar, reiniciar o pausar l'execució de la simulació. Si es posa en pausa el botó play passa a executar el sistema pas per pas

Il·lustració 14: Captura de la finestra de control. Pestanya: Displays

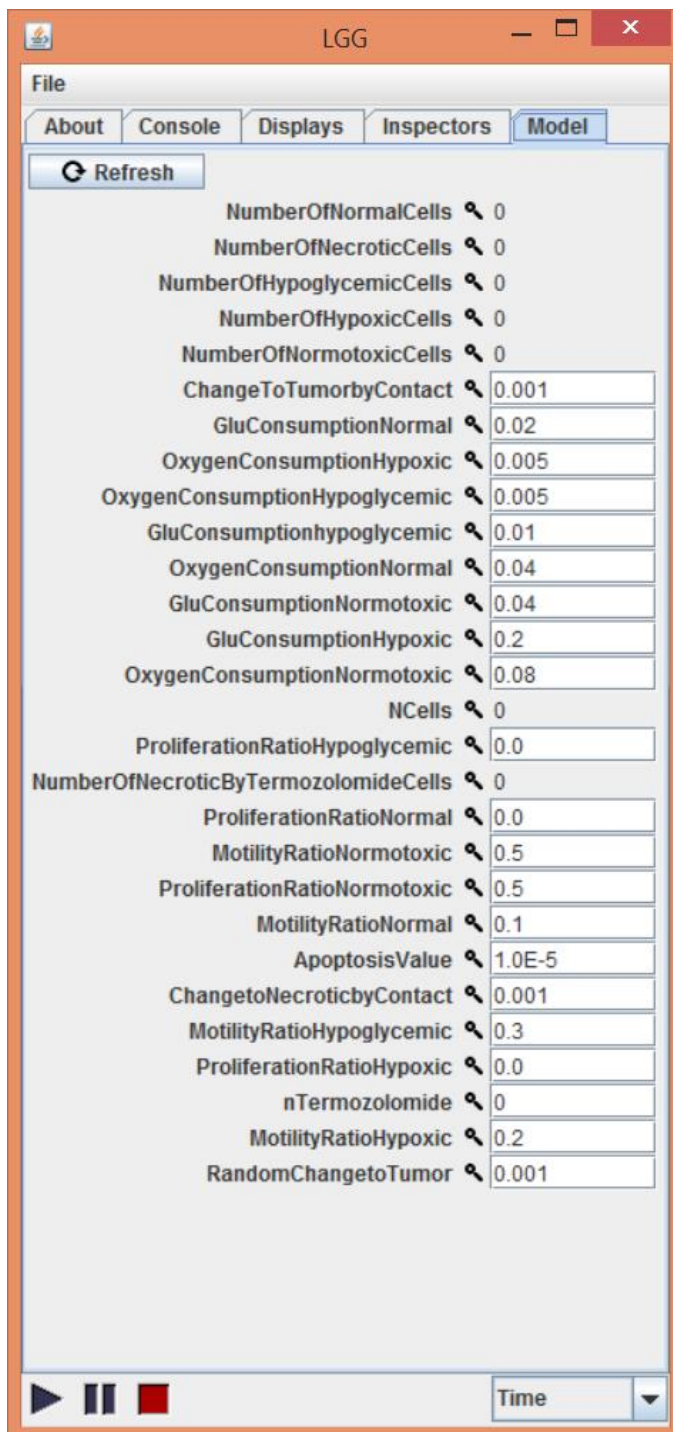


Il·lustració 15. Captura finestra de control. Pestanya: Console

Pestanya console: permet canviar alguns valors de l'execució, com ralentitzar el temps d'execució o canviar la quantitat de steps realitzats en l'execució pas per pas

A la pestanya Model trobem els paràmetres del sistema anomenats anteriorment i el seu valor per defecte corresponent.

A més trobem altra informació (no editable) del sistema que ens ajuda a entendre'l millor ja que, aprofitant una funcionalitat de MASON, es poden realitzar gràfiques en directe de com evoluciona la simulació. Les dades que es poden dibuixar en gràfics són:

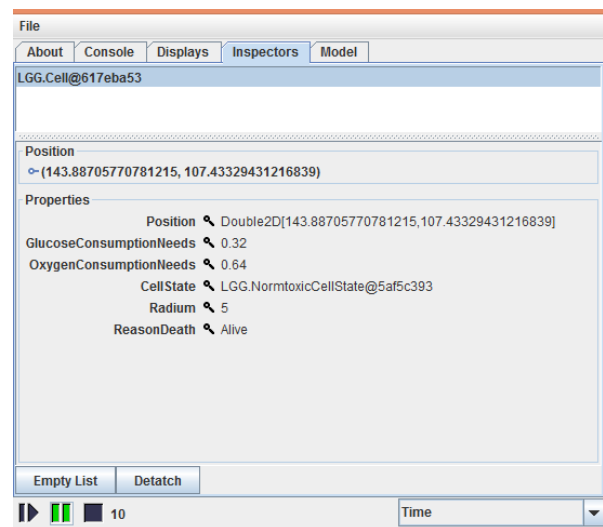


Il·lustració 16. Captura finestra de control. Pestanya: Model

- NumberOfNecroticByTermozolomideCells Permet quantificar les cèl·lules que han arribat a estat necròtic degut a la termozolomida.
- NumberOfNecroticByTermozolomideCells: Permet quantificar les cèl·lules que han arribat a estat necròtic degut a la termozolomida.
- NumberOfNormalCells: Ensenya el nombre de cèl·lules en estat normal en el moment actual.
- NumberOfNormtoxicCells: Ensenya el nombre de cèl·lules en estat normotòxic en el moment actual.
- NumberOfHypoglycemicCells: Ensenya el nombre de cèl·lules en estat hipoglicèmic en el moment actual.
- NumberOfHypoxicCells: Ensenya el nombre de cèl·lules en estat hipòxic en el moment actual.
- NumberOfNecroticCells: Ensenya el nombre de cèl·lules en estat necròtic en el moment actual.

Per últim tenim la pestanya Inspectors que ens mostra informació dels agents. Aquesta pestanya es mostrar al fer doble clic sobre un agent qualsevol. En el cas de l'oxigen, la glucosa i la termozolomida només ens mostra la posició de l'agent però a les cèl·lules podem veure la següent informació:

- Posició: mostra la posició actual de la cèl·lula.
- OxygenConsumptionNeeds: Mostra el valor (l'acumulat dels diferents passos) de la necessitat d'oxigen en el pas actual.
- GlucoseConsumptionNeeds: Mostra el valor (l'acumulat dels diferents passos) de la necessitat de glucosa en el pas actual.
- CellState: ensenya l'estat actual en el qual es troba la cèl·lula.
- ReasonDeath: Mostra la raó de la mort de les cèl·lules necròtiques. Els valors que pot tenir són: Alive, ByContact, Apoptosis, InsufficientNutrients, Termozolomide.



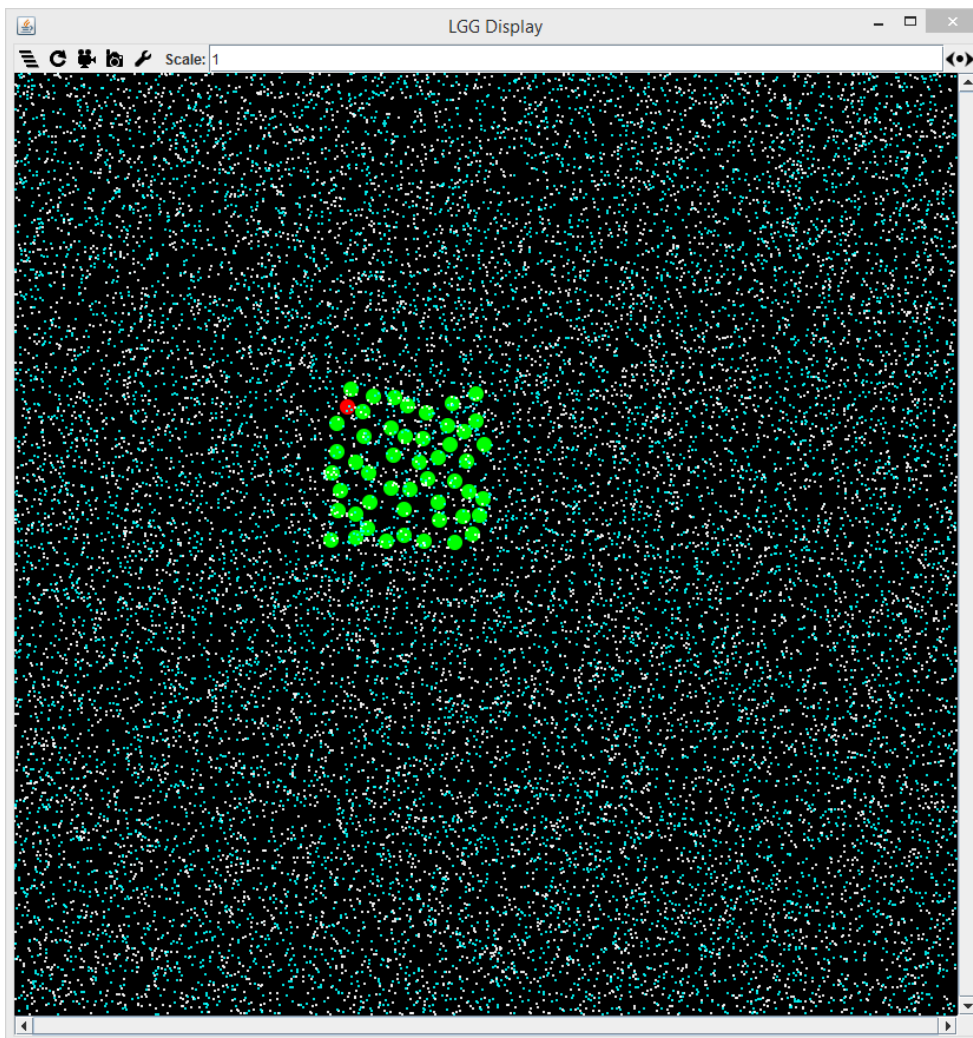
Il·lustració 17. Captura finestra control, pestanya Inspectors

9. Resultats i valoració

Primer de tot podem veure una execució de la simulació amb els paràmetres per defecte, on no hi ha termozolomida. Es pot observar el valor d'aquest paràmetre a la consola de control, la $nTermozolomida$ es troba a 0. També es mostrarà l'evolució de les poblacions mitjançant la corresponent gràfica de cada estat. A les gràfiques les cèl·lules quedaran representades pel mateix color que a la simulació: verd les cèl·lules normals, vermell les normotòxiques, gris les necròtiques, rosa les hipoglicèmiques i blau les hipòxiques.

A continuació podrem observar les captures i l'explicació d'una simulació executada amb els paràmetres per defecte i sense cap termozolomida.

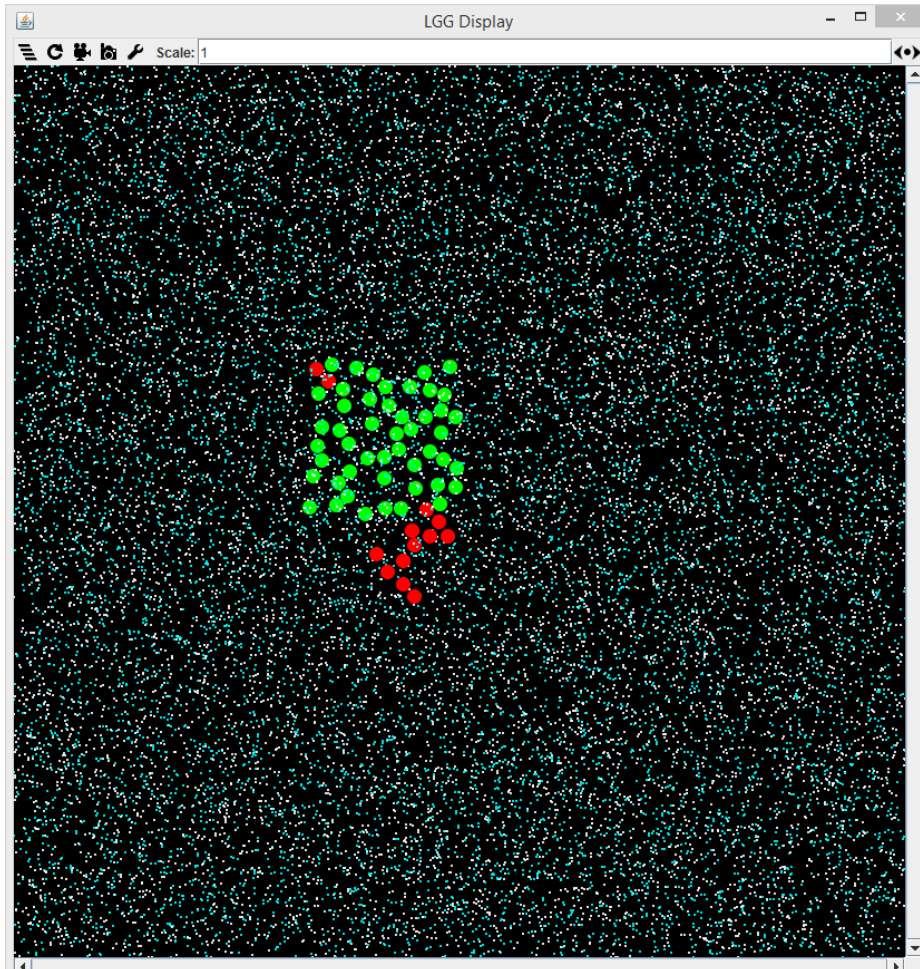
Step 0



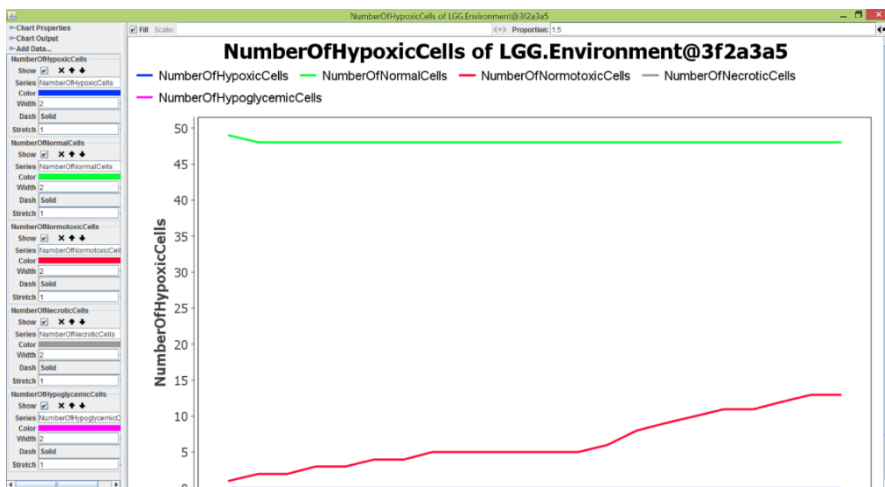
Il·lustració 18. Captura de la simulació al step 0 amb $nTermozolomida = 0$.

Step 20

Podem observar com la cèl·lula normotòxica comença a expandir-se,



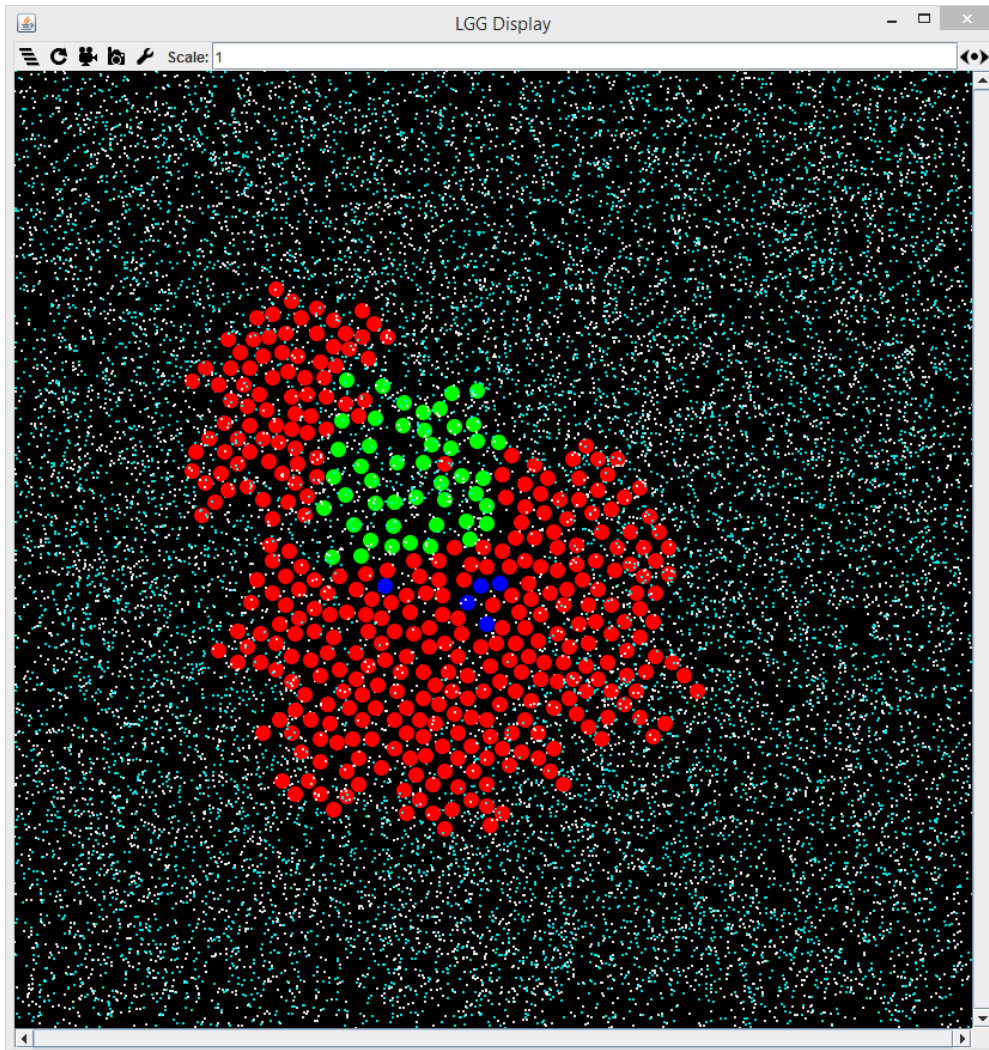
Il·lustració 19. Captura de la simulació al step 20 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 0$.



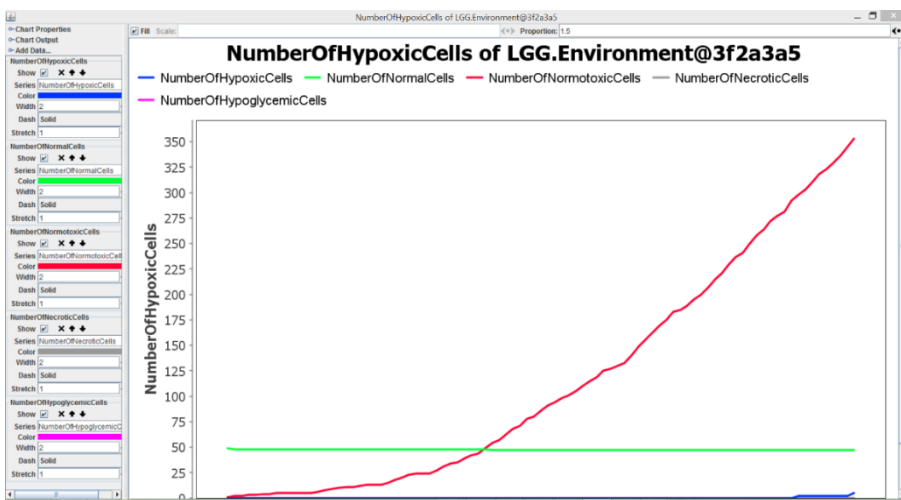
Il·lustració 20. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 20 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 0$.

Step 89

Podem observar l'aparició de les cèl·lules hipòxiques a la part central degut a la falta d'oxigen i el creixement exponencial de les cèl·lules normotòxiques.



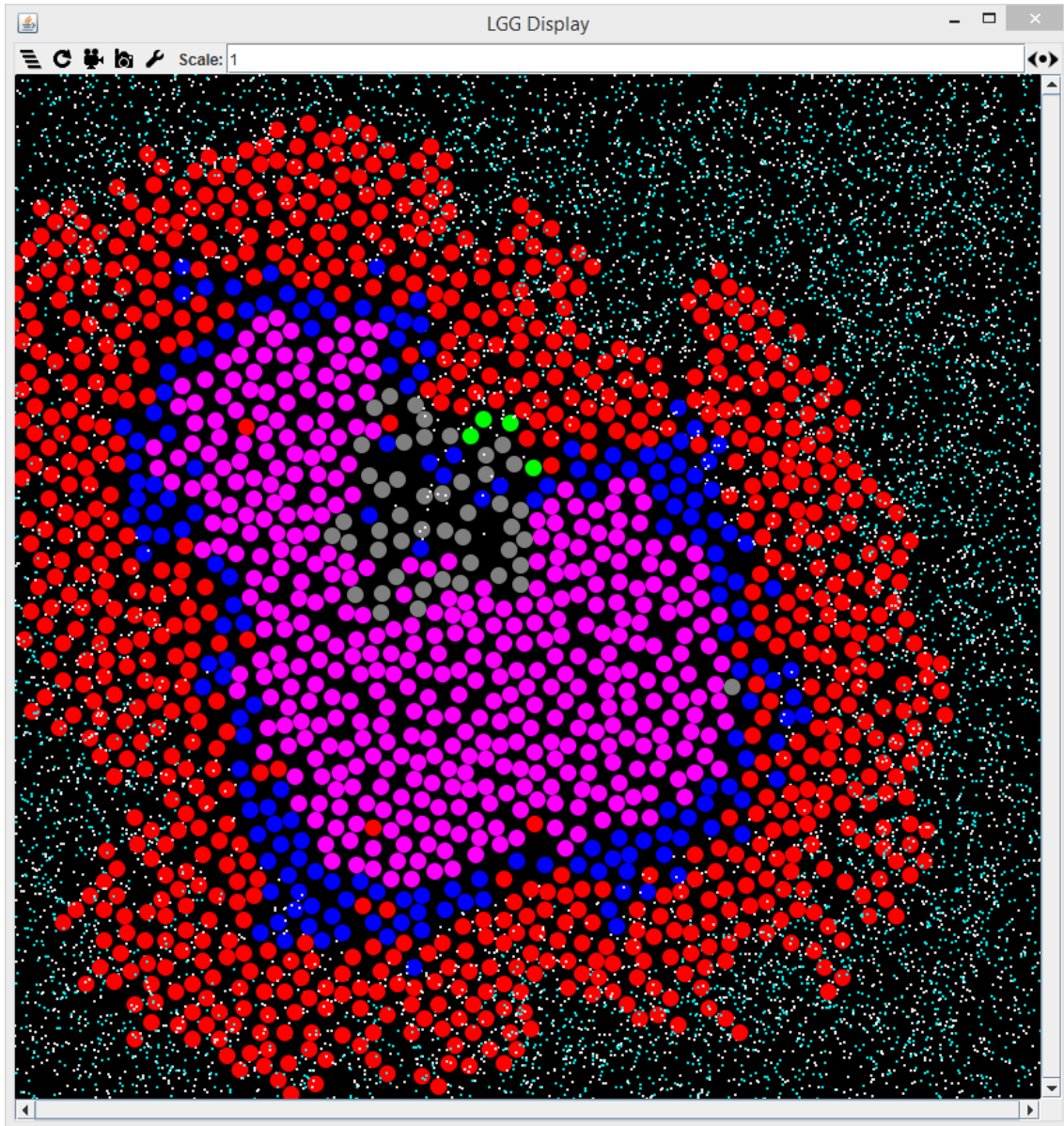
Il·lustració 21. Captura de la simulació al step 89 amb $n\text{Termozolomida} = 0$.



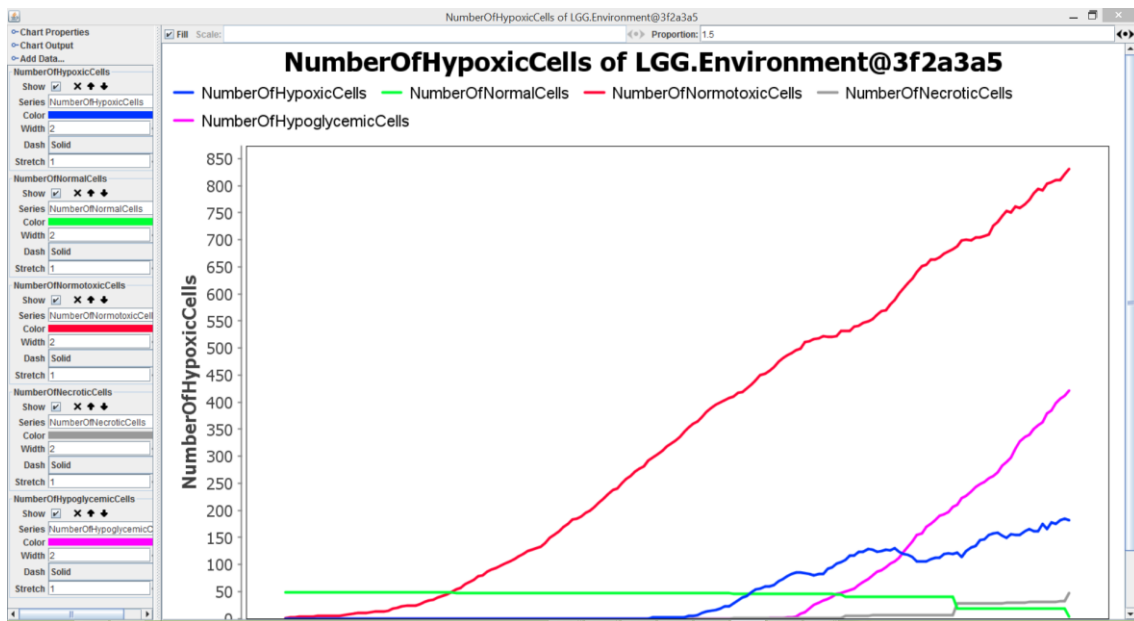
Il·lustració 22. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 89 amb $n\text{Termozolomida} = 0$.

Step 174

Podem veure els tres cercles de formació de les diferents poblacions cel·lulars. AL centre ja han mort les cèl·lules normals per falta de nutrients, a causa de l'alt consum del tumor.



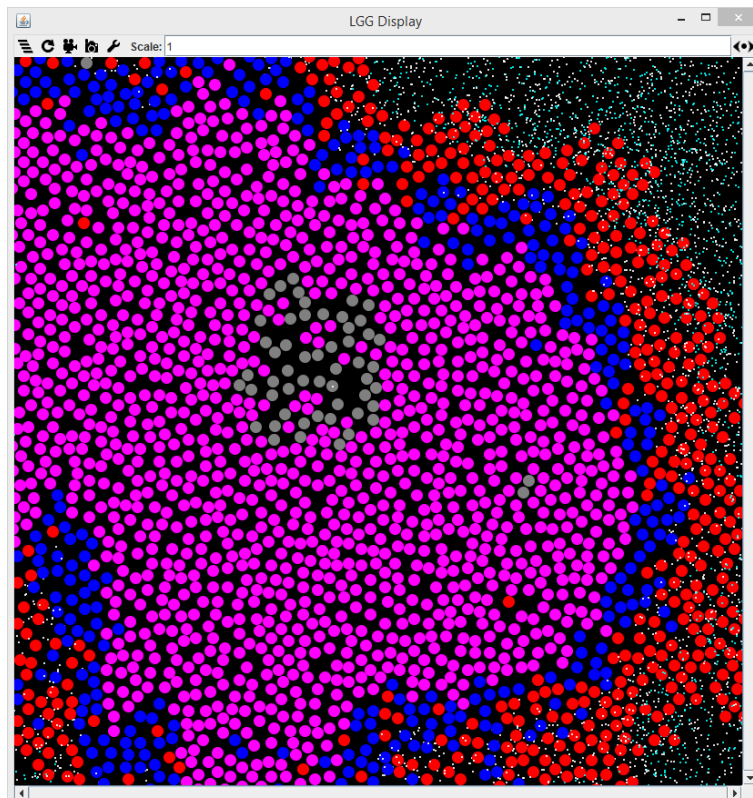
Il·lustració 23. Captura de la simulació al step 174 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 0$.



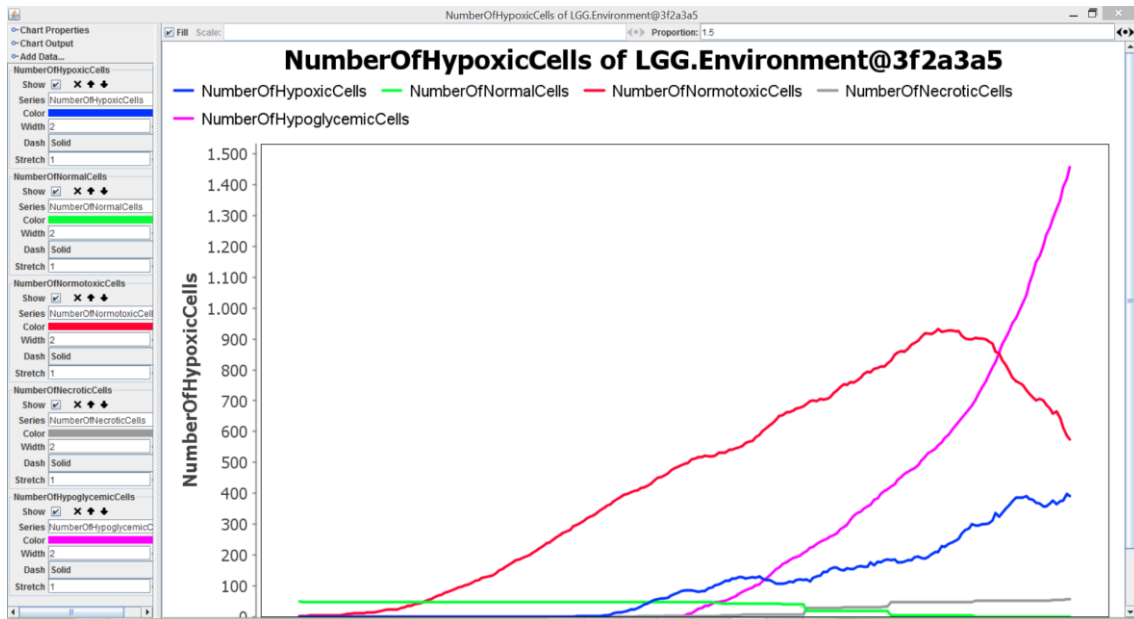
Il·lustració 24. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 174 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 0$.

Step 227

Comencen a aparèixer més cèl·lules necròtiques a la part central i cada cop hi ha més cèl·lules hipoglucèmiques, el tumor queda en un estat “quiescent”.



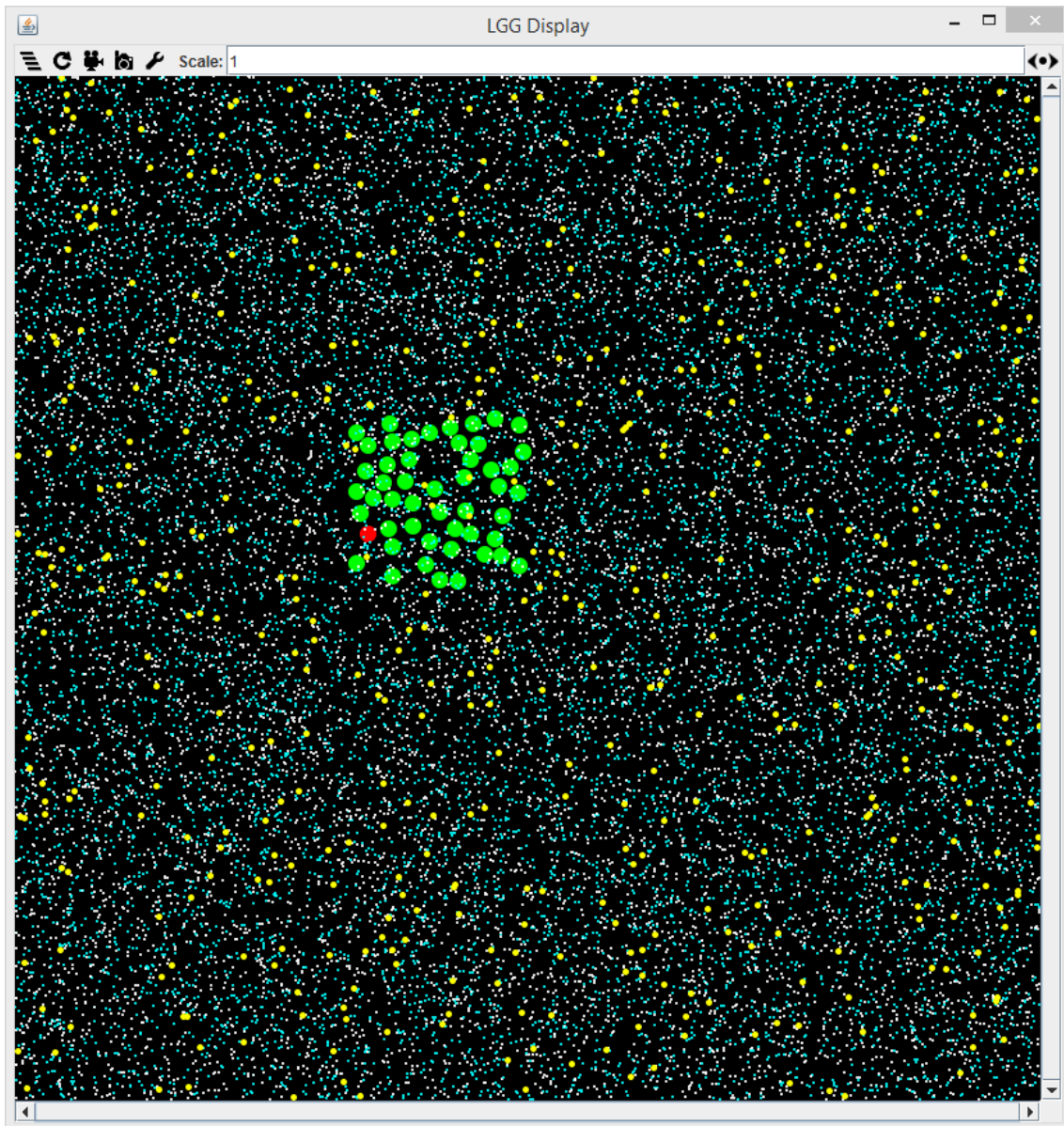
Il·lustració 25. Captura de la simulació al step 227 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 0$.



Il·lustració 26. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 227 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 0$.

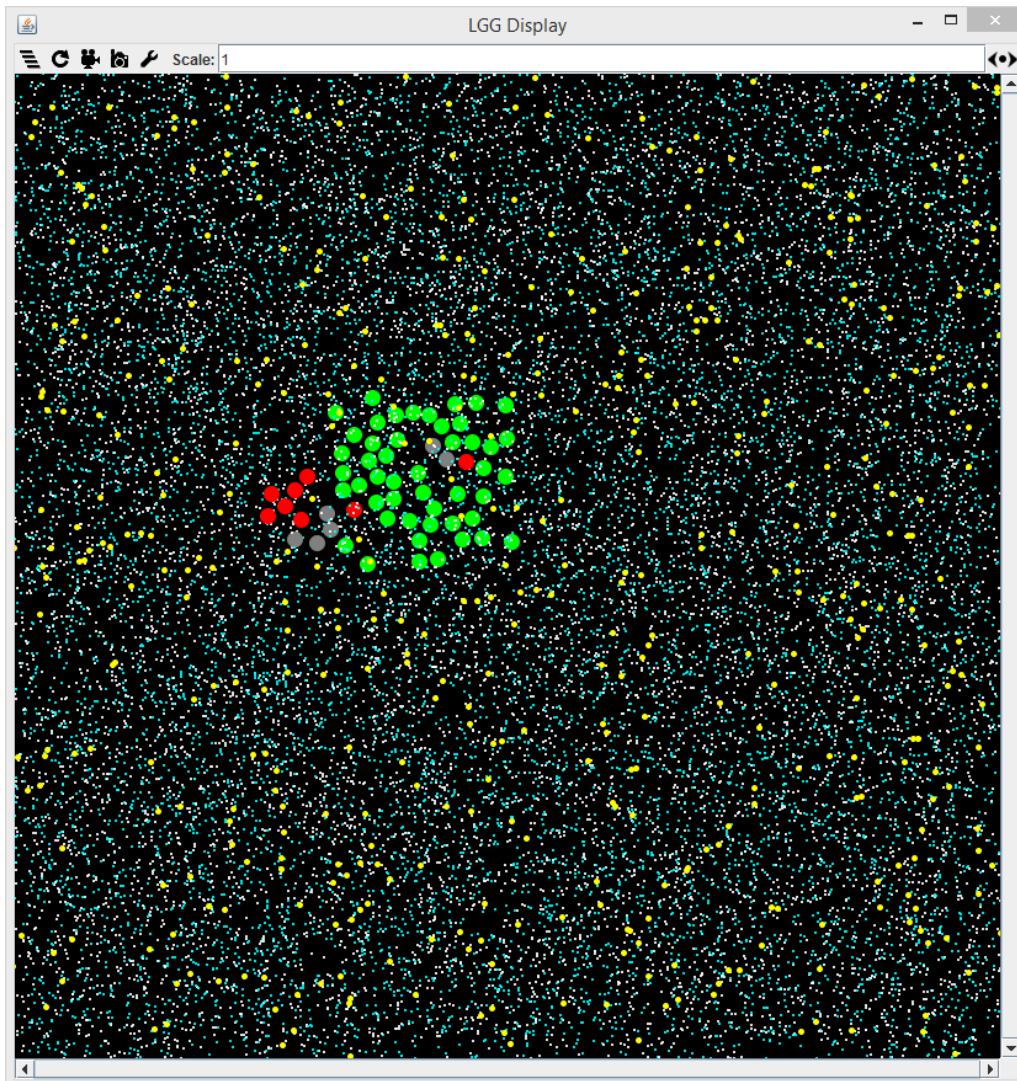
Com podem observar a la gràfica hi ha fort augment de cèl·lules normotòxiques quan la disponibilitat de nutrients es alta. Però en el moment en que aquests nutrients esdevenen un element limitant, comencen a disminuir. D'altra banda veiem que les cèl·lules hipoglicèmiques augmenten molt a la part final de l'execució degut a que el seu estat quiescent, amb poc consum de nutrients, els hi permet aguantar més temps sense arribar a l'estat necròtic.

Si afegim l'agent termozolomida aquest comportament es veu altament alterat
*Canviem el valor del paràmetre nTermozolomida a 500.

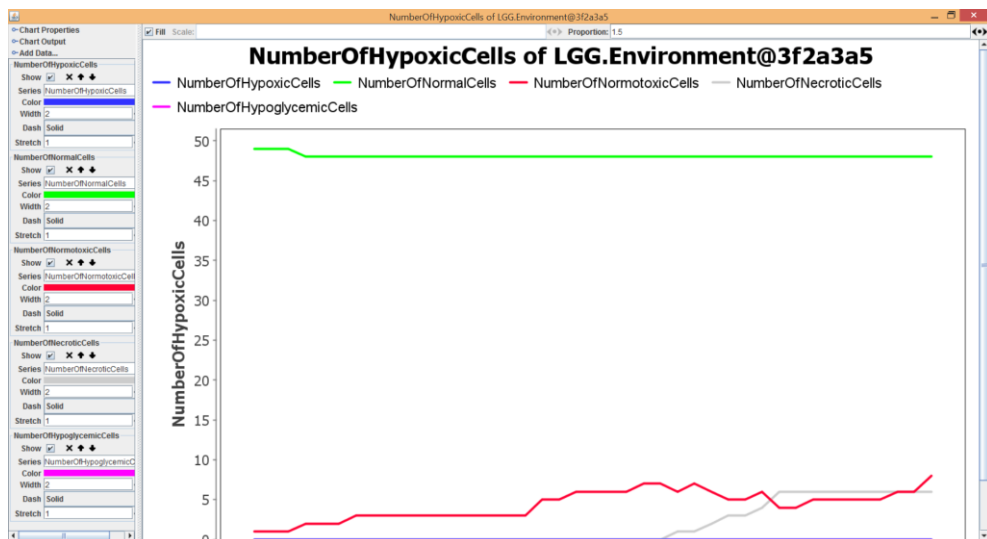


Il·lustració 27. Captura de la simulació al step 0 amb nTermozolomida = 500.

Step 39: Podem observar com les cèl·lules normotòxiques no es reproduïxen amb la mateixa velocitat i que a més, algunes han mort.

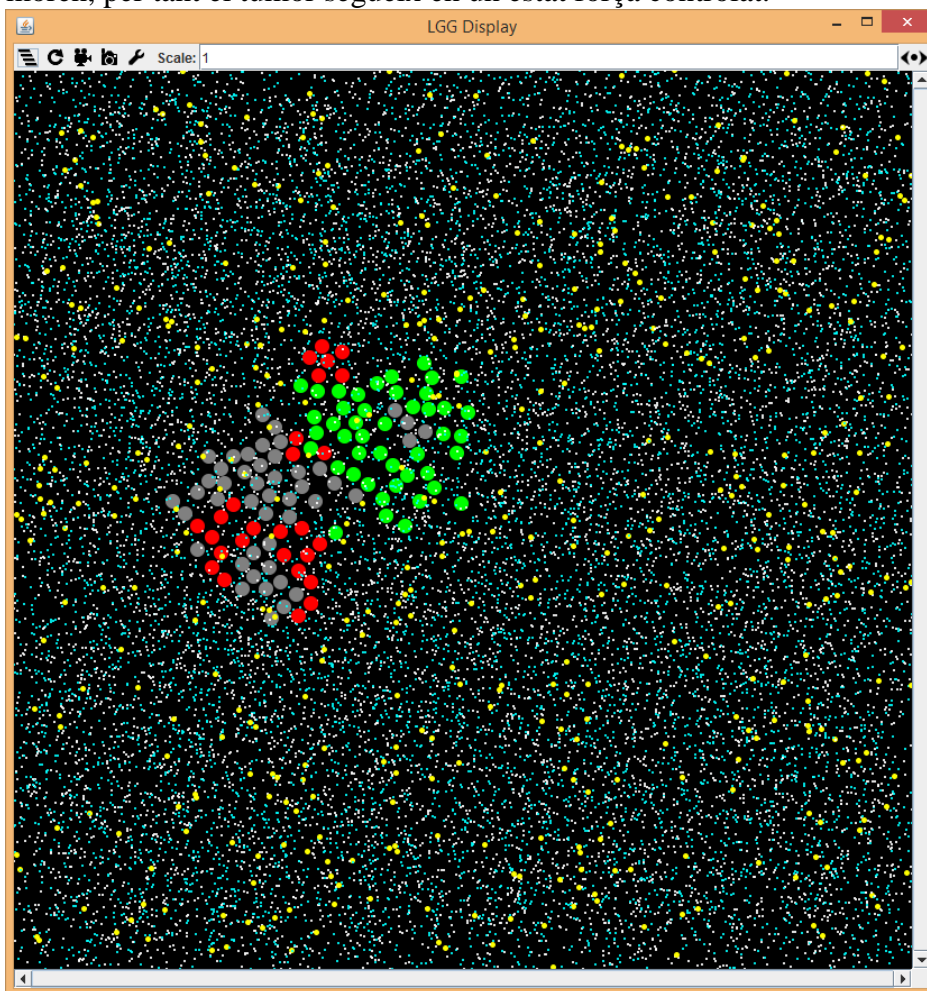


Il·lustració 28. Captura de la simulació al step 39 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 500$.

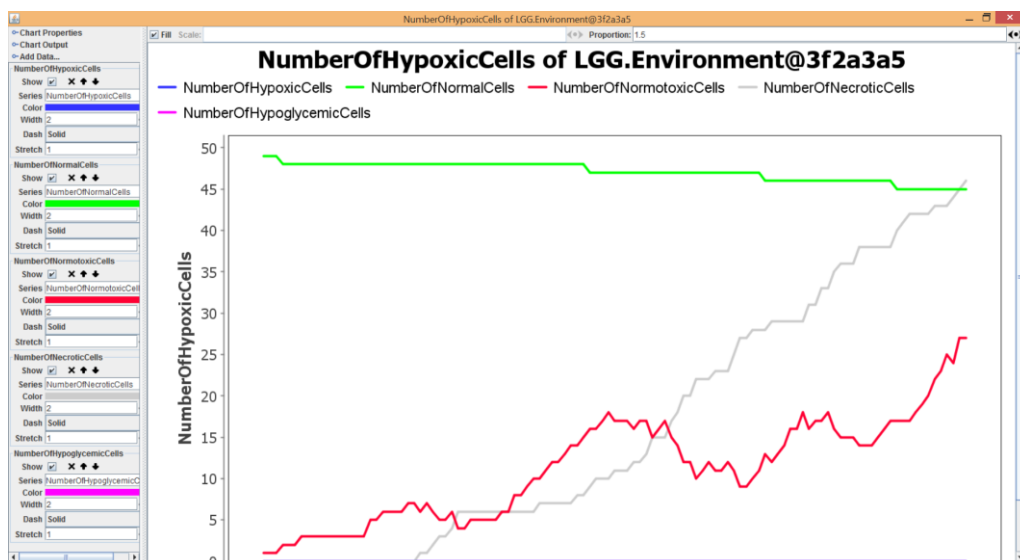


Il·lustració 29. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 39 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 500$.

Step 111: Seguim veient l'aparició d'algunes cèl·lules cancerígenes però la majoria moren, per tant el tumor segueix en un estat força controlat.



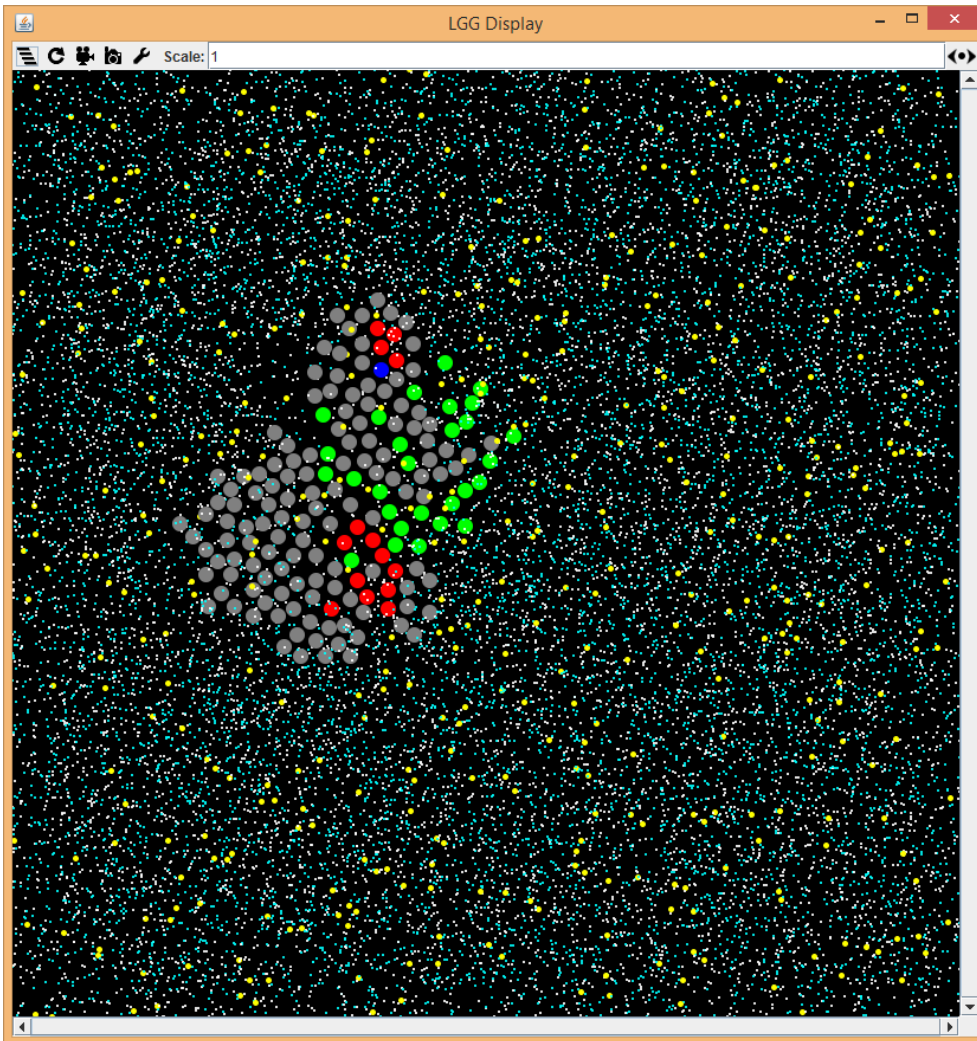
Il·lustració 30. Captura de la simulació al step 111 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 500$.



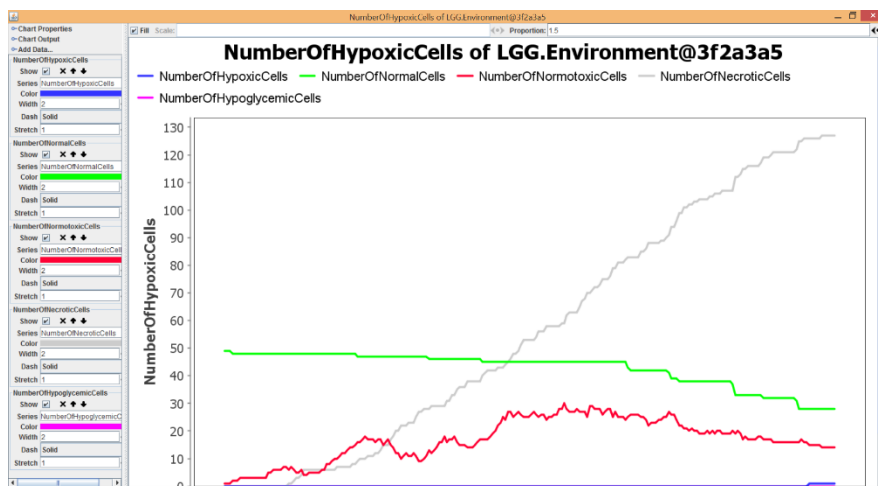
Il·lustració 31. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 111 amb $n_{\text{Termezolomida}} = 500$.

Step 238:

El tumor segueix sense expandir-se gracies a la termoazolomida. La quantitat de cèl·lules normotòxiques disminueix, encara que apareix la primera hipòxica.



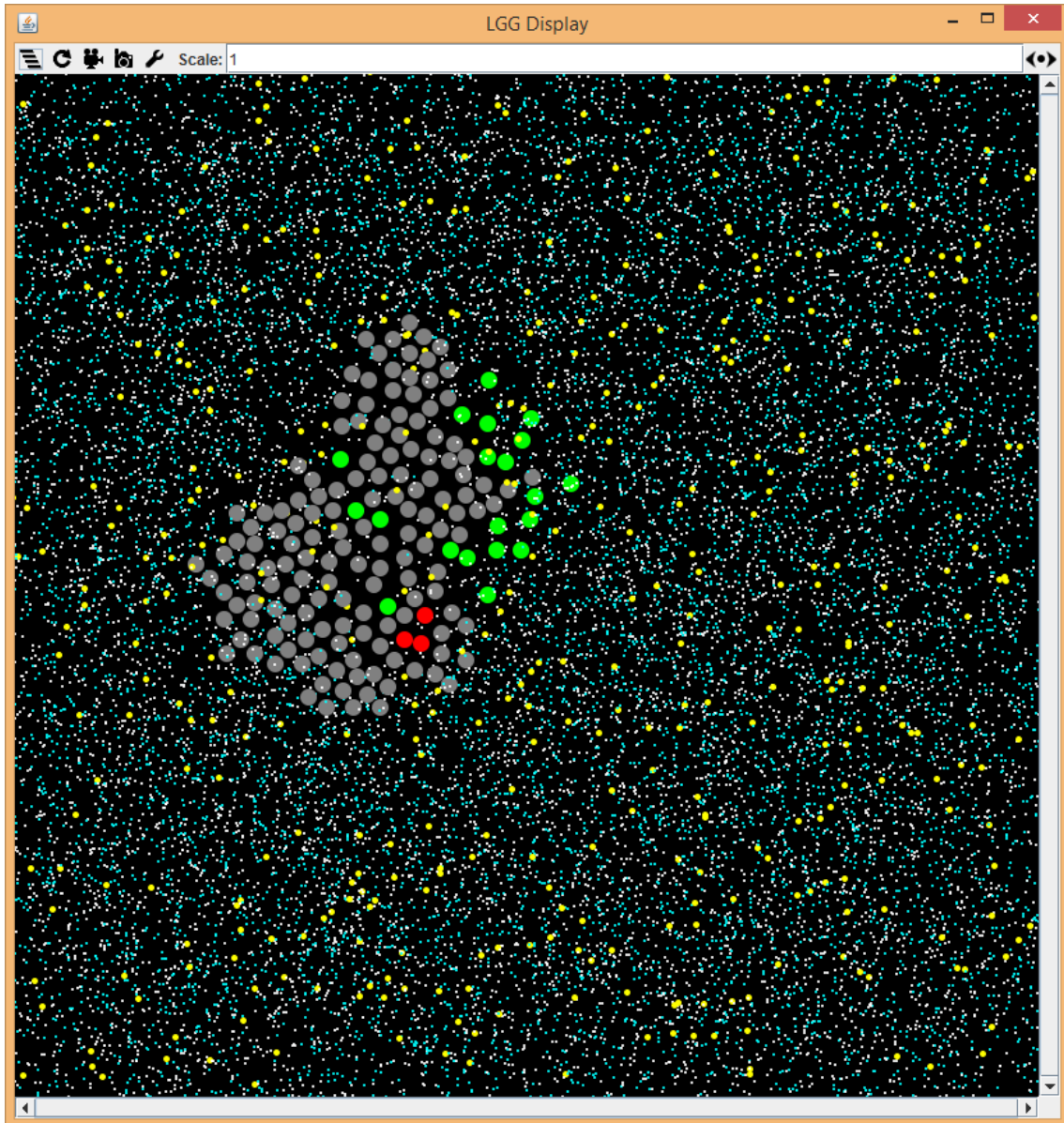
Il·lustració 33. Captura de la simulació al step 238 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 500$.



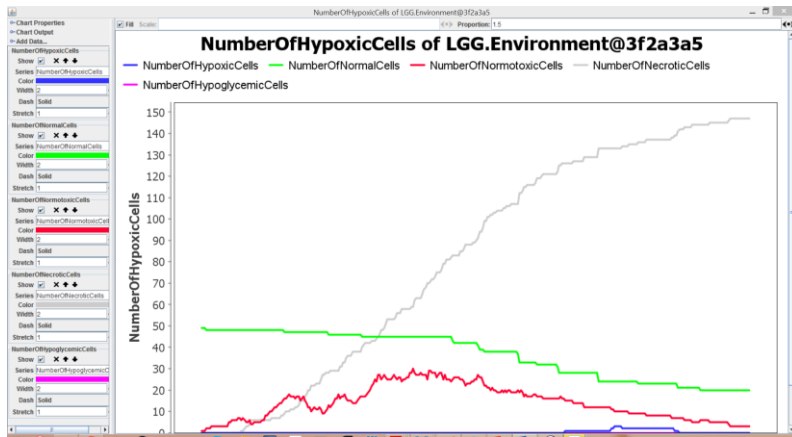
Il·lustració 32. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 238 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 500$.

Step 344

gràcies a la termozolomida les cèl·lules tumorals no s'han expandit i gairebé totes estan en estat necròtic.



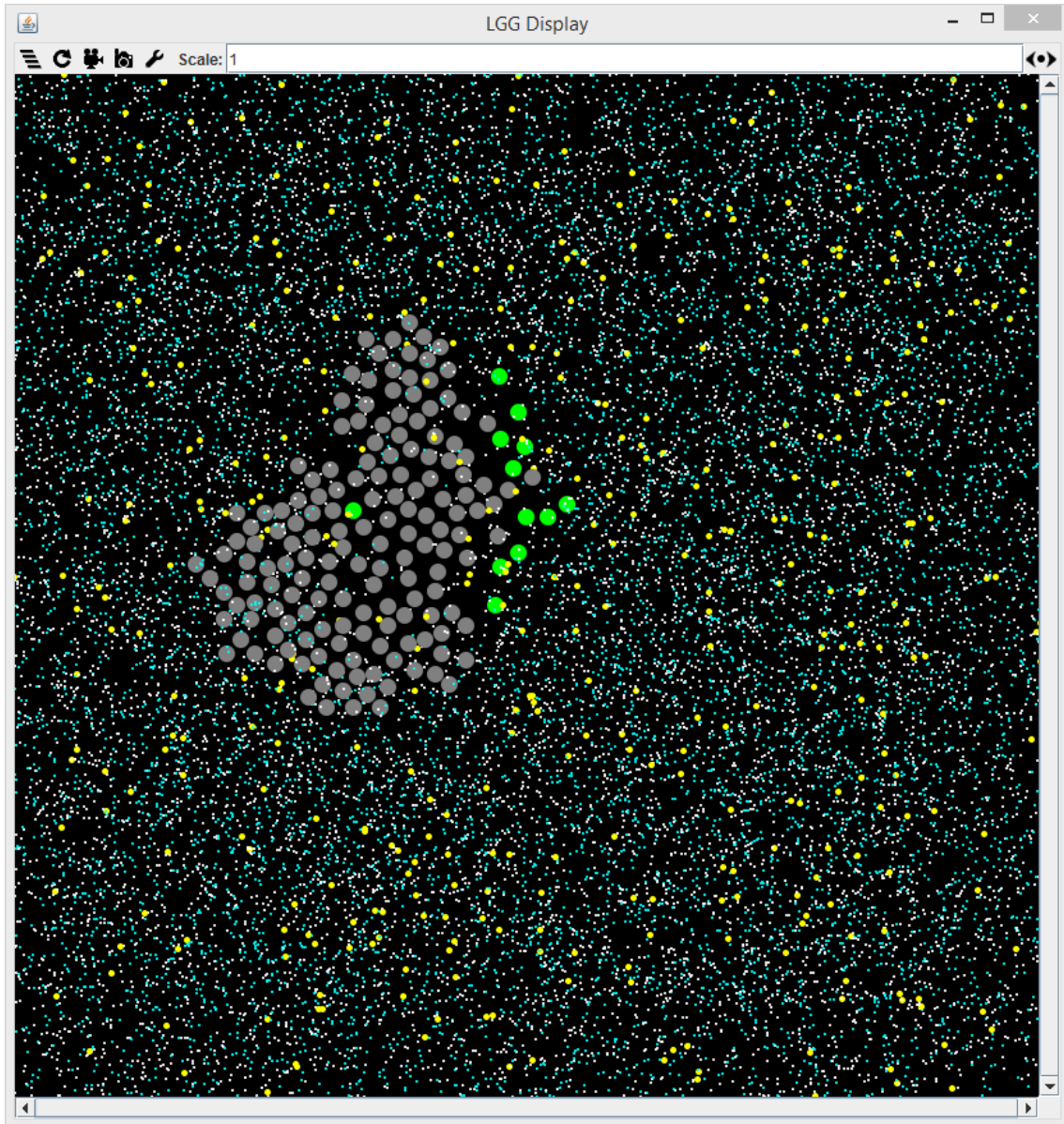
Il·lustració 34. Captura de la simulació al step 344 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 500$.



Il·lustració 35. Captura del seguiment de simulació mitjançant un gràfic al step 344 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 500$.

Step 505

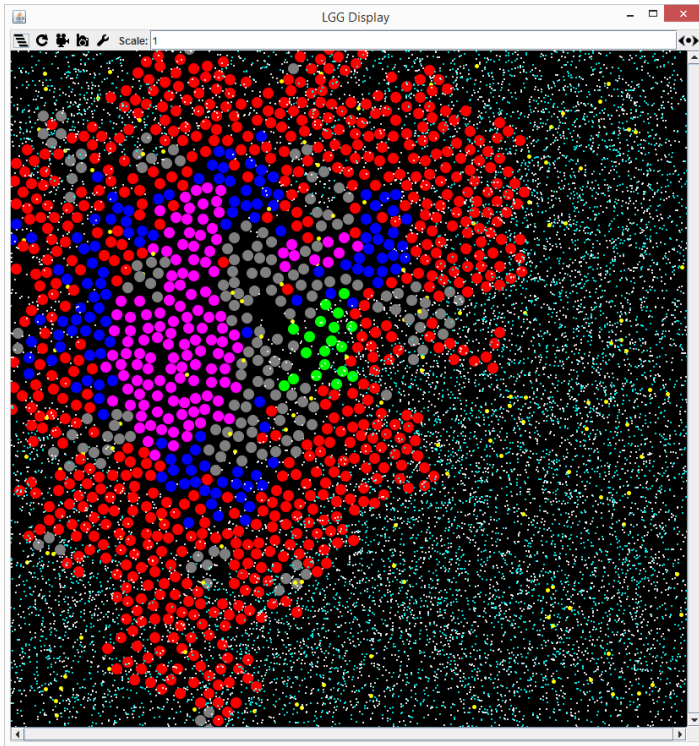
Finalment no queda cap cèl·lula tumoral. Encara que les cèl·lules normals s'han vist afectades i s'ha reduït el seu nombre, el teixit estaria sa. Com s'ha dit a la introducció la termozolomida limita el creixement i desenvolupament de les cèl·lules tumorals provocant la mort cel·lular per això no s'han pogut expandir.



Il·lustració 36. Captura de la simulació al step 505 amb $n_{\text{Termozolomida}} = 500$.

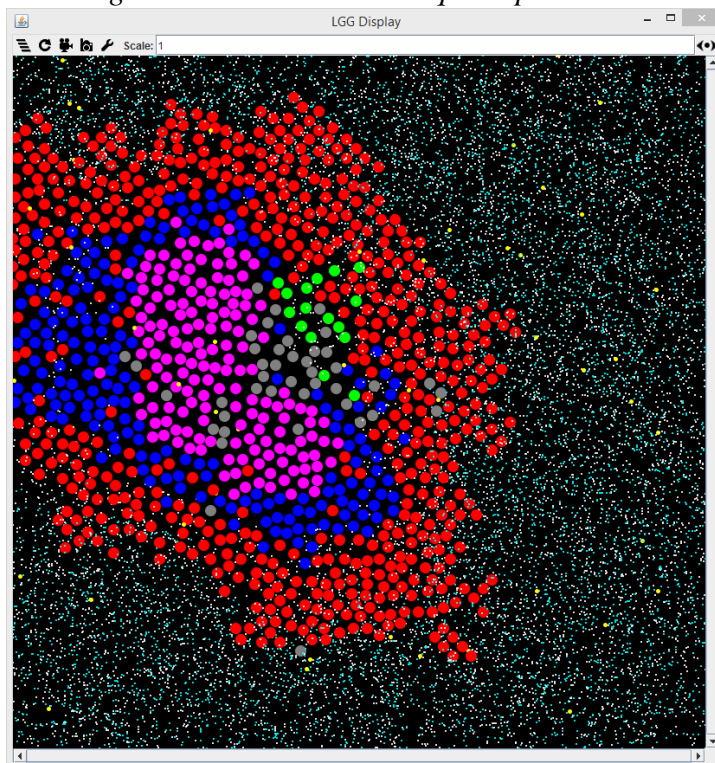
A continuació diferents captures de resultats de la simulació:

- *Paràmetres per defecte però amb la modificació de $n_{\text{Termozolomida}}$: 150. Amb una quantitat de termozolomida inferior, el tumor es pot expandir més ràpidament (Step 176)*



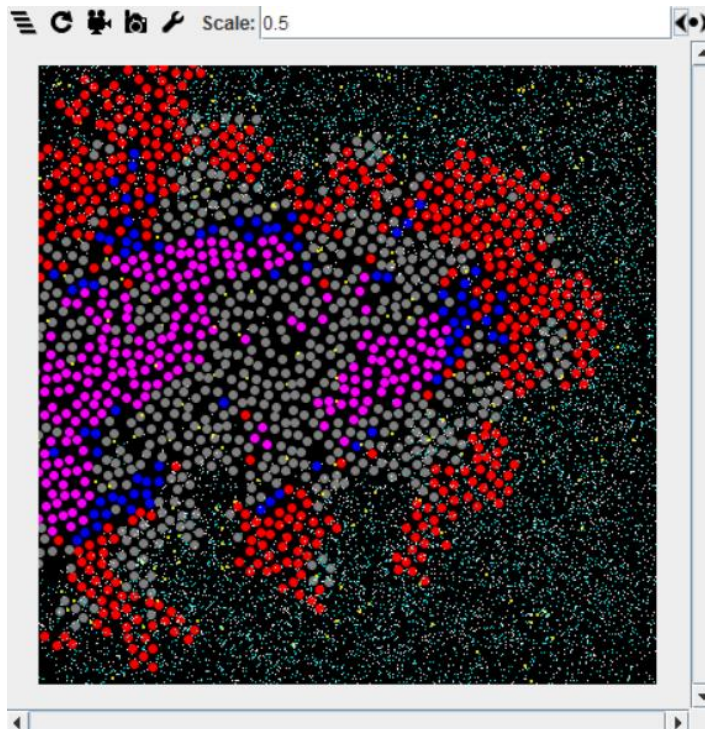
Il·lustració 37. Step 176. Paràmetres per defecte, $n_{\text{Termozolomida}}$: 150.

- *Si reduïm encara més la termozolomida ($n_{\text{Termozolomida}}$ 50, el tumor es comporta de forma molt semblant a quan no hi ha aquest fàrmac. Apareixen algunes cèl·lules necròtiques però no canvia de manera important el desenvolupament tumoral. (Step 162)*



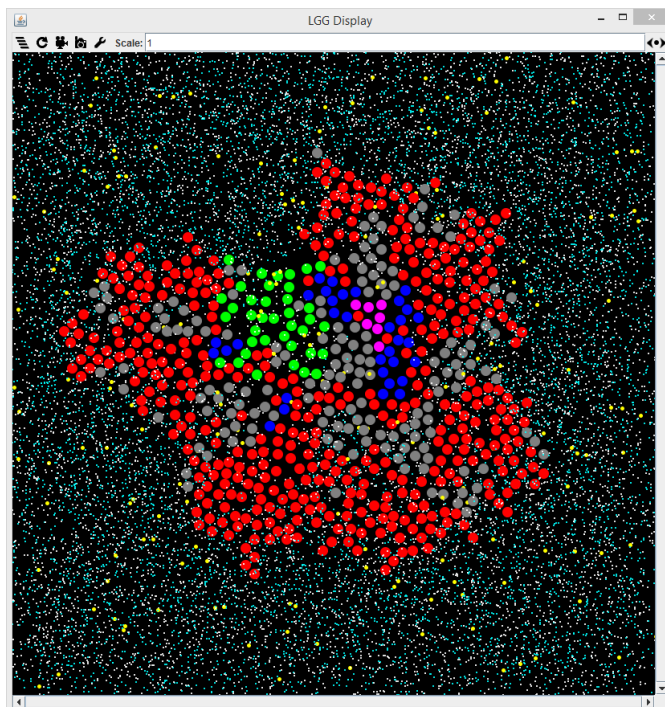
Il·lustració 38. Step 162 Paràmetres per defecte. $n_{\text{Termozolomida}}$: 50

- Si la termozolomida té un valor de 200 i la resta de paràmetres estan amb els valors per defecte, es pot observar que a l'step 254 ha aparegut una gran quantitat de cèl·lules necròtiques.



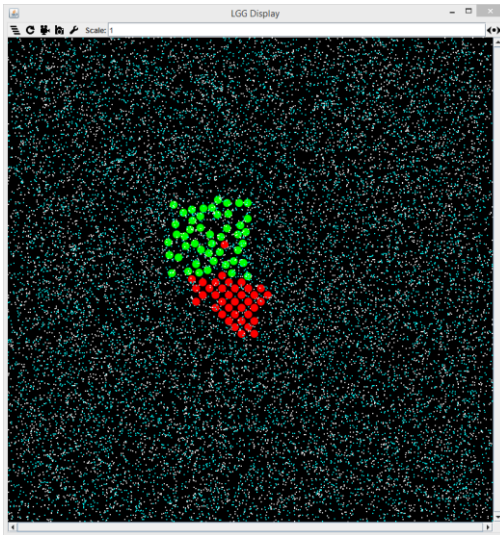
Il·lustració 39. Step 254
Paràmetres per defecte,
nTermozolomida:200

- Si mantenim el valor anterior de la termozolomida a 200 però augmentem el rati de divisió cel·lular. Podem observar que a l'step 160, el tumor ja s'ha expandit i que hi ha menys quantitat de cèl·lules necròtiques que en el cas anterior. Per tant per gliomes de grau alt cal més termozolomida per afectar al sistema..

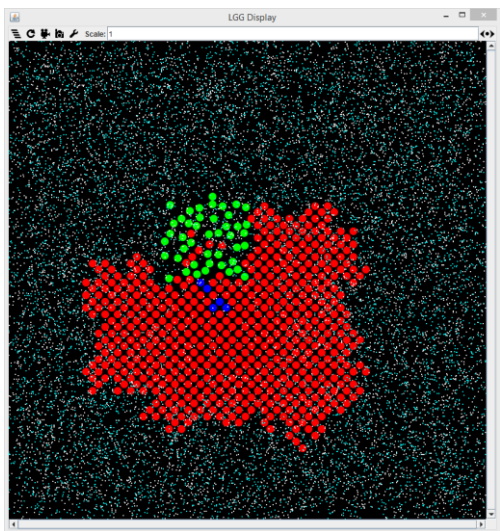


Il·lustració 40. Step 160.
Termozolomide 200.
ProliferationratioNormo toxic:0.6

- Si augmentem el valor del paràmetre de proliferació d'un dels tipus tumorals, podem veure com aquest tipus cel·lular es divideix més després i com canvia l'evolució de tot el sistema. Si augmentem el paràmetre *ProliferationRatioNormotoxic* a 0.9, podem veure com les cèl·lules normotòxiques es divideixen més ràpidament que amb els paràmetres per defecte:



Il·lustració 41. Step 44. *ProliferationRatioNormotoxic* a 0.9



Il·lustració 42. Step 94. *ProliferationRatioNormotoxic* a 0.9

- Si augmentem la motilitat d'un dels estats cel·lulars podem veure com les cèl·lules es mouen amb una probabilitat més alta, per tant es mouen més sovint.. No s'adjunten captures ja que es molt difícil de percebre en imatges.

Per últim com a valoració general de la simulació podem dir que es compleixen els comportaments establerts de forma teòrica al tumor. S'observa com evoluciona aquest al llarg del temps, com apareixen els diferents tipus cel·lulars segons la disponibilitat de nutrients i l'efecte de la temozolomida. La nostre simulació també ajuda a l'estudi i enteniment de com afecta la quantitat de fàrmac al desenvolupament dels diferents graus de glioma. Per exemple quantitats baixes no afecten el desenvolupament del tumor i per tant no hi hauria millora en el pacient o en el cas de gliomes molt agressius, on hi ha una alta proliferació, es pot observar com calen concentracions més altes.

10. Conclusions

En conclusió, s'ha obtingut una simulació que representa i simula els gliomes, la seva evolució i com es veu afectat per la termozolomida. Aquesta simulació es pot adaptar a diversos casos evolutius de tumors modificant els paràmetres disponibles. Aquesta adaptació permet simular tant a nivell concret (casos específics de pacient) com a nivell més general (classificació dels gliomes segons el seu grau). Tanmateix, com que els graus de glioma venen determinats per la proliferació i motilitat cel·lular, es pot arribar a valorar com afecta de diferent manera la termozolomida segons aquesta classificació dels gliomes.

A banda d'això, es podrien introduir més agents que representessin altres tipus de fàrmacs, com per exemple els inhibidors de la topoisomerasa, que afecten al cicle cel·lular enlloc de provocar l'apoptosi (com el cas de la termozolomida). En conclusió, es podrien comparar els resultats obtinguts depenent del fàrmac aplicat i per tant es podrà observar com actuen de diferent forma sobre el desenvolupament de tumors

Gràcies a la introducció de diversos paràmetres de comptatge cel·lular, es pot analitzar com es distribueix el comportament de creixement de cadascun d'aquests tipus cel·lulars depenent del grau de glioma d'una manera molt fàcil, visual i entenedora. Per exemple es pot observar que en l'evolució sense termozolomida, el grup poblacional de cèl·lules normotòxiques augmenta molt ràpidament a nivells exponencials al principi i després s'estabilitza i redueix per acabar essent substituït per una majoria de cèl·lules hipòxiques i hipoglicèmiques.

Per una altra banda es podria plantejar que el sistema s'utilitzés per la predicció de l'evolució de pacients amb gliomes tant en tractament de termozolomida com sense. Però aquest pas queda fora de l'abast del projecte ja que caldria tenir la possibilitat d'obtenir dades reals de pacients i poder fer un seguiment comparatiu per poder validar els resultats.

11. Annex

Descripció de les classes i funcions principals implementades

A continuació descriurem les principals funcions implementades a cadascuna de les classes:

- Cell

- o `public Cell(Environment state)`

Constructora de la classe Cell per la iniciació de la simulació. S'assigna la posició, comprovant que no hi hagi cap cèl·lula a la posició assignada i l'estat que té. Les cèl·lules inicials només poden ser normotòxiques o normals.

- o `public Cell(CellState cellState, Double2D position)`

Constructora per les Cell que apareixeran als següents steps.

- o `public void step(SimState state)`

Funció que serà cridada a cada step per cada una de les cèl·lules que formen la simulació en el moment actual. Aquesta funció crida al step propi de cada estat, ja que cada cèl·lula té un comportament diferent.

- o `protected void ChangeStateNormtoxicCellState(Environment state, Double2D position)`

Canvia l'estat de la cèl·lula State a normotòxica i actualitza els comptadors cel·lulars

- o `protected void ChangeStateNecroticState(Environment state, CauseOfDeath reasonDeath)`

Canvia l'estat de la cèl·lula State a necròtic, actualitza els comptadors cel·lulars i canvia el paràmetre reasonDeath que determina quina es la causa de la mort cel·lular.

- o `protected void ChangeStateHypoglycemicState(Environment state, Double2D position)`

Canvia l'estat de la cèl·lula State a hipoglicèmic i actualitza els comptadors cel·lulars

- o `protected void ChangeStateHypoxicState(Environment state, Double2D position)`

Canvia l'estat de la cèl·lula State a hipòxica i actualitza els comptadors cel·lulars

- CellState

- o `public int findNecroticArround(Environment state, Cell cell)`

Troba la quantitat de cèl·lules necròtiques que hi ha al voltant d'una cèl·lula, tenint en compte el radi cel·lular.

- o `public int findTumorArround(Environment state, Cell cell)`

Troba la quantitat de cèl·lules tumorals(dels tres diferents tipus) que hi ha al voltant d'una cèl·lula, tenint en compte el radi cel·lular.

- o `abstract void executeState(Environment state, Cell cell)`

Funció abstracta que implementarà a cadascuna de les subclasses els passos que es realitzaran a cada step.

- ECM

- o `public void step(SimState simstate)`

Crea molècules d'oxigen i glucosa a un rati constant, aquestes apareixen a les posicions més externes de l'entorn.

- Environment

- o `public void start()`
Inicia tota la simulació, amb les cèl·lules i molècules indicades pels paràmetres

- o `public boolean cellInPosition(Double2D position, int hash, int radium)`

Comprova si hi ha una cèl·lula a la posició position.

- o `public Double2D newCopyCellPosition(Double2D position)`

Retorna una posició propera a la cèl·lula inicial per poder introduir una nova cèl·lula.

- o `public Double2D newPosition(Double2D position)`

Retorna una posició necessària per realitzar el moviment de les cèl·lules.

- o `public Double2D newCellPositionInit()`

Retorna una posició a les cèl·lules inicials a una part concreta de l'entorn.

- o `public Double2D positionMolecule()`

Retorna una posició per les molècules d'oxigen i glucosa a l'inici de l'execució

- o `public Double2D positionTermozolomide()`

Retorna una posició vàlida per les molècules de termozolomida que apareixeran a una zona concreta de l'entorn.

- o `public Double2D positionNewMolecule()`

Retorna una posició per les noves molècules creades per l'agent ECM.

- HypoglycemicCellState

- o `public void executeState(Environment state, Cell cell)`

Determina les diferents decisions que cal que realitzi una cèl·lula hipoglicèmica a cada step. Es pot veure els passos al diagrama de flux corresponent.

- o `public void incrementTypeOfCell(Environment state)`

Incrementa la quantitat de cèl·lules hipoglicèmiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- o `public void decrementTypeOfCell(Environment state)`

Disminueix la quantitat de cèl·lules hipoglicèmiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- LGGWithUI

- o `private void setupPortrayals()`

Defineix com es dibuixaran els diferents agents al sistema.

- o `public void init(Controller c)`

Inicialitza la finestra on es veurà la simulació

- Metabolism

- o `public boolean consumeOxygen(SimState state, Cell cell){`

Consumeix les molècules d'oxigen determinades segons l'estat de la cèl·lula, desapareixen les molècules consumides del sistema. A més retorna true si s'ha pogut arribar al llindar de consum necessari.

- o `public boolean consumeGlucose(SimState state, Cell cell)`

Consumeix les molècules de glucosa determinades segons l'estat de la cèl·lula, desapareixen les molècules consumides del sistema. A més retorna true si s'ha pogut arribar al llindar de consum necessari.

- o `public void incrementConsumptionNeeds()`

Incrementa la necessitat de glucosa o oxigen a cada step per arribar al valor mínim de 1 que cal consumir.

- o `public boolean needOxygen()`

Retorna un booleà que determinarà si cal consumir oxigen en l'step actual al comprovar el comptador de consum

- o `public boolean needGlucose()`

Retorna un booleà que determinarà si cal consumir glucosa en l'step actual al comprovar el comptador de consum

- Molecule

- o `public void step(SimState state)`

Determina les accions que realitzen les molècules a cada step.

Bàsicament determina el moviment de les molècules, aquest serà de dues posicions a cada step i en cas d'arribar als extrems de l'entorn la molècula rebotarà i tornarà enrere.

- o `public void removeMolecule()`

Elimina la molècula del Schedule per que no es torni a cridar el seu step.

- o `public void setStop(Stoppable stoppable)`

Inicialitza l'objecte necessari per poder eliminar les molècules a l'entorn.

- Motility

- o `public void Move(Cell cell, Environment eState)`

Mou la cèl·lula a una posició propera a la seva situació actual.

- Proliferation

- o `public void proliferate(Cell cell, Environment eState)`

Realitza la creació d'una nova cèl·lula a un lloc proper a la cèl·lula que inicia la proliferació

- NormalCellState

- o `public void executeState(Environment state, Cell cell)`

Determina les diferents decisions que cal que realitzi una cèl·lula normalCellState a cada step. Es pot veure els passos al diagrama de flux corresponent.

- o `public void incrementTypeOfCell(Environment state)`

Incrementa la quantitat de cèl·lules normals que es pot consultar a la consola d'entorn.

- o `public void decrementTypeOfCell (Environment state)`

Disminueix la quantitat de cèl·lules normals que es pot consultar a la consola d'entorn.

- **TumorCellState**

- o `public int findTermezolomide (Environment state, Cell cell)`

Cerca quantes termezolomides hi ha al voltant de la cèl·lula tumoral, té en compte el radi de la cèl·lula.

- **Normtoxic**

- o `public void executeState (Environment state, Cell cell)`

Determina les diferents decisions que cal que realitzi una cèl·lula normotòxica a cada step. Es pot veure els passos al diagrama de flux corresponent.

- o `public void incrementTypeOfCell (Environment state)`

Incrementa la quantitat de cèl·lules normotòxiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- o `public void decrementTypeOfCell (Environment state)`

Disminueix la quantitat de cèl·lules normotòxiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- **HypoxicCellState**

- o `public void executeState (Environment state, Cell cell)`

Determina les diferents decisions que cal que realitzi una cèl·lula hipòxica a cada step. Es pot veure els passos al diagrama de flux corresponent.

- o `public void incrementTypeOfCell (Environment state)`

Incrementa la quantitat de cèl·lules hipòxiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- o `public void decrementTypeOfCell (Environment state)`

Disminueix la quantitat de cèl·lules hipòxiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- **NecroticCellState**

- o `public void executeState(Environment state, Cell cell)`

Determina les diferents decisions que cal que realitzi una cèl·lula necròtica a cada step. En aquest cas, aquest tipus cel·lular no realitza cap acció al llarg de l'step.

- o `public void incrementTypeOfCell(Environment state)`

Incrementa la quantitat de cèl·lules necròtiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

- o `public void decrementTypeOfCell(Environment state)`

Disminueix la quantitat de cèl·lules necròtiques que es pot consultar a la consola d'entorn.

12. Bibliografia

1. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editors. Sunderland (MA): **Neuroscience** 2nd edition 2001.
2. David N. Louis, Hiroko Ohgaki, [...], and Paul Kleihues. **The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System**. Acta Neuropathologica 06 July 2007
3. Nader Sanai, M.D., Arturo Alvarez-Buylla, Ph.D., and Mitchel S. Berger, M.D. **Neural Stem Cells and the Origin of Gliomas (Review)**. The new england journal of medicine. august 25, 2005
4. Giuseppe Lombardi, Alessandro Della Puppa, Anna Luisa Di Stefano, Andrea Pace, Roberta Rudà, Emeline Tabouret, and Vittorina Zagonel, **Gliomas**. BioMed Research International Volume 2014, Article ID 470523, 2 pages
5. Bandini, Stefania, Manzoni, Sara and Vizzari, Giuseppe (2009). '**Agent Based Modeling and Simulation: An Informatics Perspective**'. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation* 12(4)4 <<http://jasss.soc.surrey.ac.uk/12/4/4.html>>.
6. WOOLDRIDGE, M.J., Jennings, N.R.: **Intelligent agents: Theory and Practice**. *The Knowledge Engineering Review* 10 (1995) 115-152
7. Hana L.P, Harpold BS, Ellsworth C. Alvord, jr, MD, and Kristin R. Swanson, PhD **The evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasiion**. J Neuroiopathol.Exp.Neurol Vol 66 No1 January 2007 pp.1-9
8. P.Mazzocco, C Barthélémy,[..], and B Ribba. **Prediction of response to temozolomide in low-grade glioma patients based on tumor size Dynamics and genètic characteristics '**
9. Papadoqiorwqaki M., Panaqiotis K. Xenofon K, and Zervakis M.E. **Mathematical modelling of spatio-temporal glioma evolution**. Theoretical biology and Medical modelling.
10. Bonaveu Eric. **Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human Systems**. Colloquium in Icosystem Corporation.
11. Stephen J. Read[1], Stacy C. Marsella and David V. Pynadath[2]. **PsychSim: Agent-based modeling of social interactions and influence** [1]Department of Psychology [2] Information Science Institute, University of California.
12. Liliana Perez Email author and Suzana Dragicevic. **An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread**. International Journal of Health Geographics 2009
13. Neil Carter, Simon Levinb, Adam Barlowc, Volker Grimmd, **Modeling tiger population and territory dynamics using an agent-based approach**. ecolmodel.2015.06.008
14. Adam J. McLaneaa, , Christina Semeniukb, Gregory J. McDermida, , Danielle J. Marceaub. **The role of agent-based models in wildlife ecology and management**. ecolmodel.2011.01.020
15. Thomas E. Gorochowski , Antoni Matyjaszkiewicz et al. **BSim: An Agent-Based Tool for Modeling Bacterial Populations in Systems and Synthetic Biology** August 24, 2012

16. C. Troosta , G. Calbertoa , T. Bergera , J. Ingwersena , E. Priesackb , K. Warrach-Sagia and T. Walter. **Agent-based modeling of agricultural adaptation to climate change in a mountainous area of Southwest Germany.** University of Hohenheim, Stuttgart, Germany and Helmholtz Center Munich, Munich, Germany
17. Littlel, M. **Simulating the Long House Valley: An evaluation of the role of agent-based computer simulation in archaeology.** University of Arizona, Antropology departmen. 1998
18. American Cancer Society. www.cancer.org/
19. Asociación Española contra el cancer. <https://www.aecc.es>
20. Henry S. Friedman, Tracy Kerby, and Hilary Calvert. **Temozolomide and treatment of Malignant Glioma** Clin Cancer Res July 2000 6; 2585
21. An, Gary et al. **“Agent-Based Models in Translational Systems Biology.”** Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine 1.2 (2009): 159–171. PMC. Web. 4 June 2016.
22. Mark Pogsona, Rod Smallwooda, Eva Qwarnstromb, Mike Holcombea. **Formal agent-based modelling of intracellular chemical interactions”** Volume 85, Issue 1, July 2006, Pages 37–45
23. Katie Bentleya, , , Holger Gerhardt, , Paul A. Batesa, **Agent-based simulation of notch-mediated tip cell selection in angiogenic sprout initialization.** Volume 250, Issue 1, 7 January 2008, Pages 25–36