

Metástasis en cáncer y reacción del sistema inmune: MC-SI

Métodos:

Distribución de probabilidades y reconocimiento de patrones

Aplicación del modelo de Ising

Máquinas restringidas de Boltzman

Distribución de probabilidades de Ley de potencia

Redes neuronales, clásicas y profundas

Áreas del conocimiento:

- ✓ Aprendizaje automático
- ✓ Teoría de Juegos

Protocolo de investigación a desarrollar según nivel académico a lograr

Candidat@:

Asesor

Dr. Matías Alvarado

Departamento de Computación, CINVESTAV

México

Presentación

En la investigación o desarrollo algorítmico, según nivel, post-doctoral o de tesis doctoral, maestría o licenciatura, el objetivo es el desarrollo de modelos matemáticos y algoritmos sobre el proceso de competencia entre la metástasis en cáncer versus el sistema inmune MC-SI, con la incorporación de los elementos bioquímicos de este proceso.

MC-SI es un proceso biológico altamente complejo. El cáncer es una enfermedad multifactorial, tal que, para la mejor comprensión de los aspectos biológicos y fisiológicos que involucra es eficaz estudiarlos con métodos matemáticos de Teoría de Juegos y algorítmicos de la Inteligencia Artificial. El uso de tales herramientas permite dar precisión y eficacia en las tareas difíciles del diagnóstico y terapia de MC.

Se propone utilizar el modelo de Ising, los métodos de decisión de Markov y la estadística Bayesiana para analizar, modelar y simular el proceso de la MC-SI.

Se implementan los algoritmos de reconocimiento de patrones de la MC-SI con redes neuronales, clásicas y profundas como las máquinas restringidas de Boltzman.

Los casos de estudio pueden ser sobre cáncer de mama u otro del cual se tengan datos suficientes, sea de pacientes reales, ó, generados de manera artificial para ejecutar simulaciones.

1 Antecedentes

Actualmente, la Teoría de Juegos y el aprendizaje automático son herramienta relevante para analizar y simular comportamientos de enfermedades humanas [1, 2, 3, 4] muy complejas como el que involucra la MC-SI [5, 6].

El cáncer es una enfermedad incurable actualmente [7]. Cuando se propaga con éxito a otros órganos del cuerpo [8] es la metástasis, y esta viene a ser la fase fatal en el desarrollo del cáncer [9]. De allí la urgencia de entender los mecanismos de desarrollo y contención de la metástasis, y de la reacción del sistema inmune para contrarrestarla. En los años recientes se han intensificado los estudios sobre el proceso de desarrollo y contención de la metástasis [10, 11]. Pero, la complejidad del fenómeno requiere de vastos esfuerzos científicos y tecnológicos para controlarla [12, 13].

El uso del modelo de Ising, clásico en la Física Estadística para modelar fenómenos de interacción de gran cantidad de elemento, de tipo estocásticos, ha sido exitoso en el modelado de la MC-SI [5]. Este modelado ha incluido aspecto bioquímicos del proceso de metástasis, desde el desarrollo del tumor sólido, la angiogénesis, la invasión, la formación del nicho premetastático [6], la colonización. Asimismo, de la reacción del sistema inmune para defender al organismo, desde la actuación de las células naturales asesinas hasta la respuesta sofisticada de los mecanismos de defensa profundos del sistema inmune [12, 13].

Las ventajas de utilizar el modelo de Ising es la expresión analítica simple, a través del Hamiltoniano de Ising, de la interacción entre:

- Las células cancerígenas como aliadas.
- Las células del sistema inmune cómo aliadas.
- Ambas, las células cancerosas versus las del sistema inmune, en competencia dentro de los tejidos.
- Las células naturales asesinas para contrarrestar las invasiones primarias.

- A nivel general, la competencia tumor inmune con 3 grados de fuerza de cada uno: débil, medio y fuerte, las 6 combinaciones.

2. Temas de investigación:

En [5] se han sentado las bases del modelo formal a un nivel general. Se requiere ahora:

- **El modelo formal del proceso MC-SI, de la reacción compleja a través de las estrategias de ataque y defensa.**
- **La identificación de patrones de interacción distribuidos espacialmente.**
- **La identificación de patrones de interacción distribuidos temporalmente.**
- **Validación con experimentos de tipo clínico**
- **Validación con datos de pacientes.**

Las herramientas matemáticas relevantes para formalizar las etapas de MC-SI son:

- La distribución de probabilidades de Boltzman-Gibs.
- los métodos de procesos de Markov.
- Distribución de probabilidad de ley de potencia.
- Estadística Bayesiana.

Las herramientas computacionales son:

- ✓ Redes neuronales clásicas.
- ✓ Redes neuronales profundas.
- ✓ Maquinas restringidas de Boltzman.

Referencias

- [1] Liu, Yun; Kohlberger, Timo; Norouzi, Mohammad; et ál., Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Nodal Metastasis Detection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 143 (7), 859-868, Jul 2019.
- [2] Alemani, D; Pappalardo, F; Pennisi, M; et ál., Combining cellular automata and lattice Boltzmann method to model multiscale avascular tumor growth coupled with nutrient diffusion and immune competition. *Journal of Immunological Methods* 376 (1-2) 55-68, 2012
- [3] Pennisi, M; Pappalardo, F; Palladini, A; et ál., Modeling the competition between lung metastases and the immune system using agents. In 9th International Conference on Bioinformatics Ubicación, Tokyo, 2010. *BMC BIOINFORMATICS* 11 (7), paper number S13, 2010
- [4] Lacy, Stuart E; Smith, Stephen L; Lones, Michael A. (2018). Using echo state networks for classification: A case study in Parkinson's disease diagnosis, *Artificial intelligence in medicine*, ISSN: 1873-2860, Vol: 86, Page: 53-59.
- [5] Barradas-Bautista D, Alvarado-Mentado M, Agostino M, Cocho G (2018) Cancer growth and metastasis as a metaphor of Go gaming: An Ising model approach. *PLoS ONE* 13(5): e0195654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195654>.
- [6] Peinado, Hector; Zhang, Haiying; Matei, Irina R.; et ál.. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases *Nature Reviews Cancer*, 17 (5), 302-317, May 2017.
- [7] Luo Y, McShan D, Ray D, Matuszak M, Jolly S Lawrence T, Kong FM, Ten Haken R, El Naqa I. "Development of a Fully Cross-Validated Bayesian Network Approach for Local Control Prediction in Lung Cancer", in *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*. 3 (2), 232-241, DOI: 10.1109/TRPMS.2018.2832609, 2019.
- [8] Cleveland, C., Liao, D., & Austin, R. (2012). Physics of cancer propagation: A game theory perspective. *AIP Advances*, 2(1), 011202. <http://doi.org/10.1063/1.3699043>
- [9] Martin TA, Ye L, Sanders AJ, et al. Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. In: *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013.
- [10] Goubran, H. A., Kotb, R. R., Stakiw, J., Emara, M. E., & Burnouf, T. (2014). Regulation of Tumor Growth and Metastasis: The Role of Tumor Microenvironment. *Cancer Growth and Metastasis*, 7, 9–18. <http://doi.org/10.4137/CGM.S11285>
- [11] Ying Zheng, Gangyang Wang, Ruiling Chen, Yingqi Hua and Zhengdong Cai, Mesenchymal stem cells in the osteosarcoma microenvironment: their biological properties, influence on tumor growth, and therapeutic implications, *Stem Cell Research & Therapy*, 9, 1, (2018).
- [12] Szeto, Gregory L.; Finley, Stacey D. Integrative Approaches to Cancer Immunotherapy. *Trends in Cancer*, 5 (7), 400-410, Jul 2019.
- [13] Gong Chang, Oleg Milberg, Bing Wang, Paolo Vicini, Rajesh Narwal, Lorin Roskos, and Aleksander Popel. A computational multiscale agent-based model for simulating spatio-temporal tumour immune response to PD1 and PDL1 inhibition. *Journal of the Royal Society Interface*, 14 (134), paper number: 20170320, Sep 2017.

Otras referencias muy relevantes:

- [1] Hanahan D, Weinberg RA, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011. 144(5): 646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [2] Szeto, Gregory L.; Finley, Stacey D. Integrative Approaches to Cancer Immunotherapy. *Trends in Cancer*, 5 (7), 400-410, Jul 2019.

- [3] Lowe S., Danielson B., Beaumont C., Watanabe S., Baracos V. and Courneya K. Correlates of objectively measured sedentary behavior in cancer patients with brain metastases: an application of the theory of planned behavior. *Psycho-Oncology* 24: 757–762 (2015) DOI: 10.1002/pon.3641.
- [4] Kathleen A., Ralph M., Allison S., Mark W., and Lee W. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Research*, 76(14), 2016.
- [5] Eslami, M., Yousefi, B., Kokhaei, P., Hemati, M., Nejad, ZR., Arabkari, V., Namdar, A. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *Journal of Cellular Physiology*. Volume: 234 Issue: 10 Pages: 17127-17143. DOI: 10.1002/jcp.28473. 2019.
- [6] Peinado, Hector; Zhang, Haiying; Matei, Irina R.; et ál.. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases *Nature Reviews Cancer*, 17 (5), 302-317, March 2017.
- [7] Lander, A. Patterns, Growth and Control. *Cell* 144, March 2011.
- [8] Werner, HMJ, Mills, GB, Ram, PT. Cancer Systems Biology: a peek into the future of patient care? In *NATURE REVIEWS CLINICAL ONCOLOGY*, Vol. 11 Número: 3 Páginas: 167-176. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.6. 2014.
- [9] Yasir S., Margo P., Kiran V., Paul A. Andre L., Raghu K., and Kshitiz. Systems Biology of Cancer Metastasis. In *Cell Systems Review*, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.003>.
- [10] Barradas-Bautista D, Alvarado-Mentado M, Agostino M, Cocho G (2018) Cancer growth and metastasis as a metaphor of Go gaming: An Ising model approach. *PLoS ONE* 13(5): e0195654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195654>.
- [11] Chang G., Oleg M., Bing W., Paolo V., Rajesh N., Lorin R. and Aleksander P. A computational multiscale agent-based model for simulating spatio-temporal tumour immune response to PD1 and PDL1 inhibition. *Journal of the Royal Society Interface* Volume: 14 Issue: 134, Sep 2017.
- [12] Newton P., Mason J., Hurt B., Bethel K., Bazhenova L., Nieva J. and Kuhn P. Entropy, complexity, and Markov diagrams for random walk cancer models. *Scientific Reports*, Vol 4: No. 7558 Dec. 2014
- [13] P. Newton, Mason Jeremy, Venkatappa N., Jochelson M., Hurt B., Nieva J., Come E., Norton L. and Kuhn P. Spatiotemporal progression of metastatic breast cancer: a Markov chain model highlighting the role of early metastatic sites. In *Nature Partner Journals* 2015.
- [14] Cleveland, C., Liao, D., & Austin, R. (2012). Physics of cancer propagation: A game theory perspective. *AIP Advances*, 2(1), 011202. <http://doi.org/10.1063/1.3699043>
- [15] Vinay, DS; Ryan, EP; Pawelec, G et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in Cancer Biology*. Volume: 35 Pages: S185-S198. 2015.
- [16] Nash, J. Non cooperative games. 1951.
- [17] Mastering the game of Go. *Nature*, 2017.

[18] Kerri-Ann Norton, Chang Gong, Samira Jamalian and Aleksander S. Popel. Multiscale Agent-Based and Hybrid Modeling of the Tumor Immune Microenvironment. In Processes 2019.

[19] Altock, Ph., Liu, L., Michor, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. Nature Reviews Cancer Volume: 15 Issue: 12 Pages: 730-745. 2015.

[20] Alexander H., Benjamin C., Chukwuweike U., Bethany A. Emerging and Established Models of Bone Metastasis. 2018.