

Simulación basada en SMA de sistemas originalmente representados con EDO

Ekaitz Zulueta Guerrero ^{a,*}, Asier González González ^b, Jose Manuel Lopez-Guede ^a, Isidro Calvo Gordillo ^a

^aDepartamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, E.U. Ingeniería de Vitoria-Gasteiz, C/ Nieves Cano, n°12, 01006, Vitoria-Gasteiz, España

^bTecnalia Research & Innovation, Parque Tecnológico de Álava, C/ Albert Einstein, n°28, 01510, Miñano (Álava), España

Resumen

En el presente trabajo se expone una metodología para modelar mediante un Sistema Multi-Agente (SMA) sistemas biológicos y fisiológicos dinámicos con variables cuantificadas discretas, como el crecimiento y decrecimiento de poblaciones o el modelado epidemiológico de enfermedades. Se muestra un procedimiento para transformar un sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDO) (que modela un entorno de forma correcta) en un SMA equivalente mediante un esquema basado en el método de Monte Carlo. Se utiliza un caso práctico fundamentado en un modelo matemático de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) para comparar la metodología basada en agentes con el modelado tradicional basado en un sistema de EDO. Se realiza una simulación con cada modelo (SMA y EDO) y se compara los resultados obtenidos con ambas metodologías. Copyright ©2011 CEA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave:

Ecuaciones diferenciales, modelo basado en agentes, Monte Carlo.

1. Introducción

En este trabajo se propone un nuevo enfoque en el modelado de sistemas biológicos dinámicos con variables cuantificadas discretas. Estos modelos dinámicos se ajustan principalmente a una gran cantidad de sistemas de tipo biológico y fisiológico como el modelado de poblaciones (Murray, 2002a) o el modelado de enfermedades epidemiológicas (Murray, 2002b).

Para el modelado de los sistemas biológicos dinámicos se usan diferentes técnicas matemáticas (Van Den Berg, 2011; Shonkwiler *et al.*, 2009; Brauer *et al.*, 2001). Entre las más destacadas están las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), las ecuaciones en derivadas parciales y modelos basados en procesos estocásticos (Wodarz and Komarova,

2005). De estas técnicas de modelado, el presente trabajo se centra en el modelado con EDO.

En este trabajo se plantea un nuevo enfoque para el modelado de estos sistemas basado en un Sistema Multi-Agente (SMA) y se expone una metodología para construirlo a partir de un conjunto de EDOs que modelan correctamente el entorno.

Asimismo se presenta un caso práctico que compara los resultados obtenidos con estos dos modelados: SMA y sistema de EDO. El caso práctico se basa en un modelo matemático de Leucemia Mieloide Crónica (Pavón Morán *et al.*, 2005).

* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos: ekaitz.zulueta@ehu.es (E. Zulueta),

asier.gonzalez@tecnalia.com (A. Glez-Glez),

jm.lopez@ehu.es (J.M. Lopez-Guede), isidro.calvo@ehu.es (I. Calvo-Gordillo)

1.1 La problemática del modelado con ecuaciones diferenciales

Existe una amplia bibliografía que trata el tema del modelado de sistemas biológicos dinámicos con ecuaciones diferenciales. En (Basse and Ubezio, 2007) se modela un sistema de ecuaciones en derivadas parciales que gobierna la cinética de una población de células y la densidad de éstas en determinadas fases del ciclo de la división celular. En (Spencer *et al.*, 2004) se analiza un modelo de EDO que explora el equilibrio entre la angiogénesis, las tasas de muerte celular, las mutaciones genéticas y las tasas de reproducción en el desarrollo del cáncer. Otros modelados matemáticos de células tumorales con ecuaciones diferenciales pueden consultarse en (Nagy, 2004; Bunimovich-Mendrazitsky *et al.*, 2008; Szymanska *et al.*, 2009).

Existen una serie de factores que hacen que las ecuaciones diferenciales no se muestren lo suficientemente adecuadas para modelar este tipo de sistemas:

- Un modelo basado en ecuaciones diferenciales describe el sistema de forma determinista mediante valores promedio de las variables de estado. El modelo sólo considera el comportamiento medio de todos los individuos sin tener en cuenta la varianza de la población (Øksendal, 2003).
- En el modelado de poblaciones y de enfermedades epidemiológicas existe una aleatoriedad explicada en parte por el fenómeno físico del efecto del movimiento browniano (Lewis and Pulè, 1975). Por ejemplo, las poblaciones de bacterias (Guanglai *et al.*, 2008) y de animales (Horne *et al.*, 2007) están influidos fuertemente por este efecto. De hecho, la distribución espacial de los elementos que conforman el modelo influye notablemente en su evolución, cuestión ésta, que no se contempla fácilmente en las ecuaciones diferenciales ordinarias, y que se puede plantear con naturalidad en nuestro enfoque.
- Las ecuaciones diferenciales ordinarias son deterministas, por tanto, para unas mismas condiciones iniciales la solución siempre es la misma (Agarwal and O'Regan, 2008).
- Existe la posibilidad de que en un instante de tiempo alguna variable de estado del modelo de EDO dé un resultado negativo. Si se modela poblaciones o enfermedades epidemiológicas, esta situación no es correcta, ya que no tiene sentido que la cantidad de células que existen en un momento determinado sea negativa.
- Un sistema de EDO usa las variables de estado dentro del rango de los números reales. Modelar de esta manera poblaciones o enfermedades epidemiológicas no es realista porque las variables dinámicas son discretas. Por ejemplo, si modelamos poblaciones de

células no es realista que el número de células sea fraccionario.

- En ocasiones el modelado con ecuaciones diferenciales hace que el conjunto de ecuaciones sea muy complejo y presenten un elevado número de parámetros que deben ser calculados o ajustados. La identificación de los valores de estos parámetros no resulta sencilla de realizar en general.

1.2 Trabajos relacionados

Como se ha explicado, existe amplia bibliografía que trata el modelado de sistemas biológicos con EDO, pero también existen trabajos que modelan sistemas biológicos usando técnicas basadas en agentes (Benjamin *et al.*, 2008; Redou *et al.*, 2005).

Algunos trabajos proponen modelos híbridos de simulación en los que utilizan de forma combinada sistemas basados en agentes y ecuaciones diferenciales (Guo *et al.*, 2008; Banerjee and Moses, 2009).

La novedad de este trabajo reside en la diseño de una metodología general para transformar un sistema de EDO en un SMA equivalente y en la comparación de los dos modelos mediante un caso práctico basado en un modelo matemático de Leucemia Mieloide Crónica. El modelo SMA propuesto permite describir en términos estadísticos eventos tan relevantes como la extinción de una determinada población de células que pueden desencadenar una patología.

2. Arquitectura

La arquitectura genérica equivalente a un sistema EDO dado que se propone se basa en un modelo Multi-Agente o SMA que se construye a partir de dicho sistema EDO. Se considera para simplificar el desarrollo que todas las ecuaciones diferenciales son EDO de primer orden.

En primer lugar, asumimos que se parte de un modelo con un sistema de una o varias EDOs que describen correctamente el comportamiento medio de un sistema biológico con variables cuantificadas discretas.

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (1)$$

A partir de este modelo de ecuaciones diferenciales se construye un SMA. Un SMA es un sistema de múltiples agentes autónomos que interactúan entre sí y con el entorno, buscando satisfacer cada uno sus propios objetivos (Wooldridge, 2002).

El modelo Multi-Agente más sencillo y que reproduce el comportamiento de un modelo con EDOs está compuesto

por tres elementos: los agentes, el entorno y las diferentes conexiones. A continuación se describe en detalle cada elemento de dicho modelo.

2.1 Agentes

Un agente es una entidad de *software* situado en un entorno virtual capaz de actuar, comunicarse, reproducirse y en general, tener un comportamiento autónomo. Un agente, en función de las percepciones y de sus recursos, interacciona con el entorno y con otros agentes (Ferber, 1999).

En la figura 1 puede verse el esquema que sigue un agente en cada iteración. Primero percibe, luego decide y por último actúa.



Figura 1. Proceso que sigue cada agente en cada iteración.

En la arquitectura basada en agentes que se propone las variables de estado del sistema de EDO de la ecuación (1) no corresponden directamente con agentes sino con grupos de especies de la siguiente manera:

- El número de especies diferentes de Agentes del SMA corresponde al número de variables de estado ' n ' en el sistema de EDO.
- La suma del número de individuos de cada especie en el SMA corresponde a las variables de estado del sistema de EDO ' x_1, x_2, \dots, x_n '.

2.1.1 Percepción

Cada agente recibe en cada iteración una serie de datos que son recogidos del entorno, aunque de forma indirecta, pueden ser datos que provienen de otros agentes.

Para transformar el sistema de EDO en un SMA, cada agente percibe del entorno el número de agentes que existen de cada especie.

2.1.2 Decisión

En función de las percepciones cada agente toma unas decisiones. Estas decisiones se toman en función de las probabilidades de sus máquinas de estados interna, que puede tener o no memoria (Parunak and Brueckner, 2009). La toma de decisiones es la parte central de su comportamiento.

Cada agente tiene al menos dos máquinas de estados con probabilidades de transición entre los estados. Las

máquinas de estados son dependientes del número de agentes de cada especie y del tiempo. Estas dos máquinas de estados son denominadas 'Vivir-Morir' y 'Reproducir-Abortar'.

Pueden añadirse otras máquinas de estados, sin embargo, el caso más simple que se detalla a continuación es con estas dos máquinas de estados.

2.1.2.1 Máquina de estados 'Vivir-Morir'

La máquina de estados 'Vivir-Morir' está definida por dos estados 'Vivo' y 'Muerto'.

- Si un agente pasa a un estado 'Muerto', este agente se elimina y desaparece. La probabilidad de que un agente de la especie ' i ' pase al estado 'Muerto' se representa por ' $P_{i,m}$ '.
- Si un agente está en el estado 'Vivo', existe y puede desplazarse por el entorno. La probabilidad de que un agente de la especie ' i ' permanezca en el estado 'Vivo' se representa por ' $P_{i,v}$ ' y se calcula como:

$$P_{i,v} = 1 - P_{i,m}, \text{ para } i = 1, \dots, n. \quad (2)$$

En la figura 2 puede verse los dos estados y las probabilidades de transición. El estado 'Muerto' es un estado absorbente, del cual el agente no puede salir.

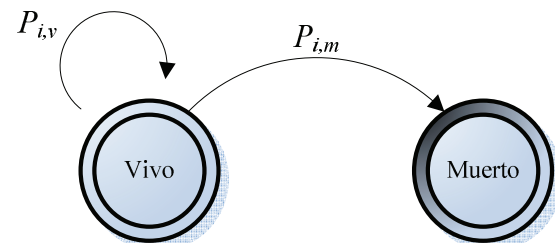


Figura 2. Máquina de estados 'Vivir-Morir'.

2.1.2.2 Máquina de estados 'Reproducir-Abortar'

La segunda máquina de estados 'Reproducir-Abortar' tiene dos estados: 'Reproduce' y 'Aborto'.

- Un agente puede generar a partir de sí mismo un nuevo agente, a este estado lo llamamos 'Reproduce'. La probabilidad de que un agente de la especie ' i ' esté en el estado 'Reproduce' se representa por ' $P_{i,r}$ '.
- Si un agente no genera otro agente a partir de sí mismo está en el estado 'Aborto'. La probabilidad de que un agente de la especie ' i ' esté en el estado 'Aborto' se representa por ' $P_{i,a}$ ' y se calcula como:

$$P_{i,a} = 1 - P_{i,r}, \text{ para } i = 1, \dots, n. \quad (3)$$

2.1.3 Acciones

Las acciones representan las decisiones que toma un agente basándose en el estado en el que se encuentra. El caso más simple lo compone un agente que realiza las acciones de las máquinas de estados ‘*Vivir-Morir*’ y ‘*Reproducir-Abortar*’.

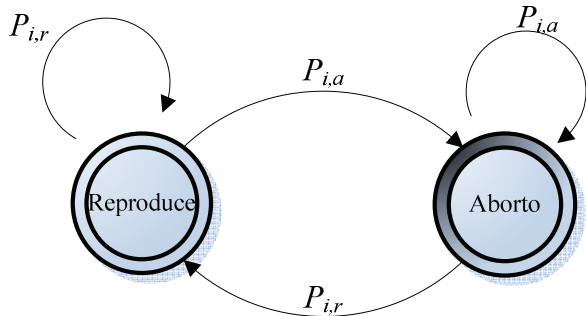


Figura 3. Máquina de estados ‘*Reproducir-Abortar*’.

Si un agente permanece en el estado ‘*Vivo*’ de la máquina de estados ‘*Vivir-Morir*’, realiza la acción de desplazarse por el entorno. Los agentes se desplazan por el entorno describiendo diferentes trayectorias espaciales. A cada especie de agente se le puede asignar un tipo de movimiento característico. El movimiento browniano describe de forma realista las trayectorias de elementos biológicos o fisiológicos (Lewis and Pulè, 1975; Guanglai et al., 2008; Horne et al., 2007).

Si un agente pasa al estado ‘*Reproduce*’ genera a un nuevo agente de la misma especie que se posiciona dentro del entorno en una ubicación muy cercana al agente que lo ha creado.

2.2 Entorno

Las entradas que un agente recibe provienen del entorno, y del mismo modo, las salidas que un agente produce van al entorno.

El modelado del entorno puede ser representado mediante una malla de celdas en la que en cada celda puede haber un agente. Una celda es una zona delimitada desde la cual cada agente puede percibir las entradas del entorno y realizar acciones (Weyns et al., 2005; Weyns et al., 2006). Se considera que en una misma celda no puede existir más de un agente.

2.3 Conexiones

La interacción entre los agentes principalmente se puede dar mediante 2 mecanismos. El primero de ellos es la

comunicación directa entre los agentes, lo que permite una interacción directa entre ellos. El segundo mecanismo es a través del entorno. Esta técnica se basa en que los agentes puedan modificar su entorno y que los demás agentes detecten esa modificación, dándose así una interacción indirecta.

En nuestro modelo se ha considerado que la información necesaria para la evolución del sistema sean las poblaciones totales de cada tipo de agente o especie que se dan en el entorno.

2.4 Modelado del tiempo

El tiempo se modela de forma discreta y evoluciona con respecto a un incremento de tiempo. En el SMA todos los agentes actúan e interactúan al mismo tiempo con respeto al principio de causalidad (Fianyo et al., 1998).

3. Probabilidades de transición

Inicialmente es necesario transformar una ecuación diferencial continua en una ecuación en diferencias. Por simplicidad se realiza la aproximación mediante diferencias finitas por el método de Euler.

En la ecuación (4) se presenta una aproximación por diferencias finitas de un conjunto de ‘*n*’ ecuaciones diferenciales ordinarias que definen correctamente el comportamiento de un sistema cualquiera.

$$\frac{\Delta x_i}{\Delta t} \approx \frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (4)$$

Son posibles otras aproximaciones en diferencias finitas basadas en esquemas de integración de ecuaciones diferenciales tales como Runge-Kutta. A pesar de esto último, los autores no han apreciado diferencias significativas en los resultados y conclusiones obtenidas con las simulaciones de los modelos EDO y SMA.

Por otro lado, para el cálculo de las probabilidades de las máquinas de estados de cada agente en cada iteración, se utiliza un esquema de Monte Carlo.

Un modelo basado en un esquema de Monte Carlo es un modelo que se basa en un generador de números aleatorios con una determinada distribución para realizar una previsión, estimación o análisis (Fishman, 1996).

El generador de números aleatorios que se utiliza para simular el SMA propuesto por los autores devuelve números pseudo aleatorios con una distribución uniforme

en el intervalo $[0, 1]$. Haciendo uso de este generador se logra crear los eventos con las probabilidades que corresponden a cada agente en un instante dado.

En las secciones siguientes se analiza el modelo multi-agente propuesto. Para construir el SMA se parte del sistema de EDO definido en la ecuación (4).

3.1 Probabilidades si $f_i(x_1, \dots, x_n, t) < 0$

Si $f_i(x_1, \dots, x_n, t) < 0$, ningún agente se reproduce en ese instante de tiempo t . Por tanto, los únicos eventos posibles son la supervivencia o la muerte de un agente mediante la máquina de estados *‘Vivir-Morir’*.

Las probabilidades de transición de la máquina de estados *‘Vivir-Morir’* son definidas como un proceso binomial, dado que los agentes pueden estar en el estado *‘Vivo’* o pueden pasar al estado absorbente *‘Muerto’* con una probabilidad dada.

$$G(M_i) = \binom{x_i}{M_i} \cdot (P_{i,m})^{M_i} \cdot (1 - P_{i,m})^{x_i - M_i} \quad (5)$$

para $i = 1, \dots, n$, donde:

- M_i es el número de agentes de la especie i que mueren en el siguiente instante de tiempo.
- x_i es el número total de agentes de la especie i en un instante de tiempo t .
- $P_{i,m}$ es la probabilidad de muerte de un agente de la especie i en el siguiente instante de tiempo.
- $G(M_i)$ es la probabilidad de que M_i agentes mueran en el siguiente instante de tiempo.

El valor medio del número de agentes que mueren en el siguiente instante de tiempo sigue una distribución binomial. La esperanza matemática o valor esperado M_i es:

$$E(M_i) = x_i \cdot P_{i,m}, \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (6)$$

La esperanza matemática o valor esperado de M_i es igual al valor medio del número de agentes de la especie i que mueren entre los instantes t y $t + \Delta t$, y a la vez es igual al valor absoluto del decremento de la variable de estado x_i de la ecuación diferencial. Empleando (4), (5) y (6) se obtiene:

$$x_i \cdot P_{i,m} = E(M_i) = |f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t)| \cdot \Delta t, \quad (7)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (7) y despejando $P_{i,m}$ se obtiene:

$$P_{i,m} = \frac{|f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t)| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (8)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (2) y (8) se calcula el valor de $P_{i,v}$:

$$P_{i,v} = 1 - \frac{|f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t)| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (9)$$

para $i = 1, \dots, n$.

En las ecuaciones (8) y (9) se cumple siempre que $x_i \geq 1$ porque las probabilidades $P_{i,m}$ y $P_{i,v}$ se aplican a los agentes de la especie i y no es posible utilizar estas probabilidades si no existe al menos un agente de la especie i al que asignárselas.

3.2 Probabilidades si $f_i(x_1, \dots, x_n, t) > 0$

Si $f_i(x_1, \dots, x_n, t) > 0$, ningún agente muere en ese instante de tiempo t . Por tanto, los únicos eventos posibles son la supervivencia o la reproducción de un agente mediante la máquina de estados *‘Reproducir-Abortar’*.

Las probabilidades de transición de la máquina de estados *‘Reproducir-Abortar’* son definidas también como un proceso binomial, porque los agentes pueden estar en el estado *‘Reproduce’* o en el estado *‘Aborto’* con una probabilidad de transición.

$$G(R_i) = \binom{x_i}{R_i} \cdot (P_r)^{R_i} \cdot (1 - P_r)^{x_i - R_i} \quad (10)$$

para $i = 1, \dots, n$, donde:

- R_i es el número de agentes de la especie i que nacen en el siguiente instante de tiempo.
- x_i es el número total de agentes de la especie i en un instante de tiempo t .
- $P_{i,r}$ es la probabilidad de que un agente de la especie i muera en el siguiente instante de tiempo.
- $G(R_i)$ es la probabilidad de que R_i agentes se reproduzcan en ese instante de tiempo.

El valor medio del número de agentes que nacen en el siguiente instante de tiempo sigue una distribución binomial. La esperanza matemática o valor esperado de R_i es:

$$E(R_i) = x_i \cdot P_{i,r}, \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (11)$$

La esperanza matemática o valor esperado de ' R_i ' es igual al valor medio del número de agentes de la especie ' i ' que entre los instantes ' t ' y ' $t+\Delta t$ ' y a la vez es igual al incremento de la variable independiente ' x_i ' de la ecuación diferencial. Empleando (4), (10) y (11) se obtiene:

$$x_i \cdot P_{i,r} = \left| f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t, \quad (12)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (12) y despejando ' $P_{i,r}$ ' se obtiene:

$$P_{i,r} = \frac{\left| f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (13)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (3) y (13) se calcula el valor de ' $P_{i,a}$ ':

$$P_{i,a} = 1 - \frac{\left| f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (14)$$

para $i = 1, \dots, n$.

En las ecuaciones (13) y (14) se cumple siempre que ' $x_i \geq 1$ ' porque las probabilidades ' $P_{i,r}$ ' y ' $P_{i,a}$ ' se aplican a los agentes de la especie ' i ' y no es posible utilizar estas probabilidades si no existe al menos un agente ' i ' al que asignárselas.

3.3 Probabilidades si ' $f_i(x_1, \dots, x_n, t) = 0$ '

Si ' $f_i(x_1, \dots, x_n, t) = 0$ ', no se produce ninguna defunción ni nacimiento, sólo se produce un movimiento de los agentes por el entorno. Las probabilidades de transición de las máquinas de estados quedan:

- La máquina de estados '*Vivir-Morir*' queda ' $P_{i,v} = 1$ ' y ' $P_{i,m} = 0$ '.
- La máquina de estados '*Reproducir-Abortar*' queda ' $P_{v,r} = 0$ ' y ' $P_{i,a} = 1$ '.

Otra opción cuando ' $f_i(x_1, \dots, x_n, t) = 0$ ' es introducir un comportamiento aleatorio, asignando distribuciones de probabilidad a los parámetros ' $P_{i,m}$ ' y ' $P_{i,r}$ ' ajustándose a la realidad del sistema modelado. El cálculo de ' $P_{i,v}$ ' y ' $P_{i,a}$ ' se realiza usando las ecuaciones (2) y (3) respectivamente.

4. Modelo de LMC mediante SMA

Se ha utilizado un sistema de EDO que modela la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) para ser comparado con el SMA. La LMC es un cáncer que afecta a un determinado tipo de células en el sistema inmune.

El modelo de EDO elegido consiste en 3 poblaciones de células: las células T naive, las células T activadas específicamente para la LMC y las células cancerígenas de LMC. El modelo de LMC utilizado en el presente trabajo, con sus parámetros y condiciones iniciales de las EDO, está descrito en profundidad en (Moore and Li, 2004). A continuación se muestra el sistema de EDO elegido.

$$\begin{cases} \frac{dT_n}{dt} = s_n - d_n \cdot T_n - k_n \cdot T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \\ \frac{dT_e}{dt} = \alpha_n \cdot k_n \cdot T_n \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) + \alpha_e \cdot T_e \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \\ \quad - d_e \cdot T_e - \gamma_e \cdot C \cdot T_e \\ \frac{dC}{dt} = r_c \cdot C \cdot \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - d_c \cdot C - \gamma_c \cdot C \cdot T_e \end{cases} \quad (15)$$

Siendo:

- ' t ' representa el tiempo medido en días.
- ' T_n ' representa el número de '*células T naive*' (naive T cells) por microlitro (μl).
- ' T_e ' representa el número de '*células T activadas específicamente para la LMC*' por μl .
- ' C ' representa el número de '*células cancerígenas de LMC*' por μl .

Los parámetros del modelo están especificados en la tabla 1.

4.1 Cálculo de las probabilidades del modelo SMA equivalente

Las probabilidades de transición de las máquinas de estados '*Reproducir-Abortar*' y '*Vivir-Morir*' son calculadas para las 3 especies de agentes.

4.1.1 Máquina de estados '*Reproducir-Abortar*'

Las probabilidades de transición de la máquina de estados '*Reproducir-Abortar*' de la especie de células ' T_n ' son:

$$P_{1,r}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(s_n - d_n \cdot T_n - k_n \cdot T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \right)}{T_n} \cdot \Delta t \quad (16)$$

$$P_{1,a}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{1,r}(T_n, T_e, C) \quad (17)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados '*Reproducir-Abortar*' de la especie de células ' T_e ' son:

$$P_{2,r}(T_n, T_e, C) = \frac{\Delta t}{T_e} \cdot \left(\alpha_n \cdot k_n \cdot T_n \cdot \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e \cdot T_e \cdot \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - d_e \cdot T_e - \gamma_e \cdot C \cdot T_e \right) \quad (18)$$

$$P_{2,a}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{2,r}(T_n, T_e, C) \quad (19)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados ‘Reproducir-Abortar’ de la especie de células ‘C’ son:

$$P_{3,r}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(r_c \cdot C \cdot \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - d_c \cdot C - \gamma_c \cdot C \cdot T \right)}{C} \cdot \Delta t \quad (20)$$

$$P_{3,a}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{3,r}(T_n, T_e, C) \quad (21)$$

4.1.2 Máquina de estados ‘Vivir-Morir’

Las probabilidades de transición de la máquina de estados ‘Vivir-Morir’ de la especie de células ‘T_n’ son:

$$P_{1,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(s_n - d_n \cdot T_n - k_n \cdot T_n \left(\frac{C}{C + \eta} \right) \right)}{T_n} \cdot \Delta t \quad (22)$$

$$P_{1,v}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{1,m}(T_n, T_e, C) \quad (23)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados ‘Vivir-Morir’ de la especie de células ‘T_e’ son:

$$P_{2,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\Delta t}{T_e} \cdot \left(\alpha_n \cdot k_n \cdot T_n \cdot \left(\frac{C}{C + \eta} \right) + \alpha_e \cdot T_e \cdot \left(\frac{C}{C + \eta} \right) - d_e \cdot T_e - \gamma_e \cdot C \cdot T \right) \quad (24)$$

$$P_{2,v}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{2,m}(T_n, T_e, C) \quad (25)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados ‘Vivir-Morir’ de la especie de células ‘C’ son:

$$P_{3,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(r_c \cdot C \cdot \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - d_c \cdot C - \gamma_c \cdot C \cdot T \right)}{C} \cdot \Delta t \quad (26)$$

$$P_{3,v}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{3,m}(T_n, T_e, C) \quad (27)$$

4.2 Simulación

La simulación del sistema de EDO y del SMA es realizada con los siguientes parámetros propuestos por (Moore and Li, 2004).

Tabla 1. Los valores para los parámetros de la simulación.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidades
‘s _n ’	Fuente de ‘T _n ’	0.071	$\frac{\text{celulas}}{\mu\text{l} \cdot \text{días}}$
‘d _n ’	Índice de mortalidad de ‘T _n ’	0.050	días ⁻¹
‘d _e ’	Índice de mortalidad de ‘T _e ’	0.12	días ⁻¹
‘d _c ’	Índice de mortalidad de ‘C’	0.68	días ⁻¹
‘k _n ’	Diferenciación de ‘T _n ’	0.063	días ⁻¹
‘η’	Michaelis-Menten	43	$\frac{\text{celulas}}{\mu\text{l}}$
‘α _n ’	Proliferación ‘T _e ’	0.56	-----
‘α _e ’	Reclutamiento ‘T _e ’	0.53	días ⁻¹
‘C _{max} ’	‘C’ máximo	190000	$\frac{\text{celulas}}{\mu\text{l}}$
‘r _c ’	Crecimiento de C	0.23	días ⁻¹
‘γ _e ’	Perdida de ‘T _e ’ debido a C	0.0077	$\frac{\mu\text{l}}{\text{celulas} \cdot \text{días}}$
‘γ _c ’	Perdida de C debido a ‘T _e ’	0.047	$\frac{\mu\text{l}}{\text{celulas} \cdot \text{días}}$

Las siguientes condiciones iniciales son usadas para la simulación de los dos modelos (SMA y sistema de EDOs):

- T_n = 1510 $\frac{\text{celulas } T \text{ naives}}{\mu\text{l}}$

- $T_e = 20 \frac{\text{células } T \text{ activadas específicamente para la LMC}}{\mu l}$
- $C = 10000 \frac{\text{células cancerígenas de LMC}}{\mu l}$

El movimiento browniano se elige para el desplazamiento de los agentes por el entorno porque es un modelo biológico de una población de células que interactúan dentro de un fluido sanguíneo. En esta aplicación, si bien se han introducido agentes móviles, no se ha contemplado los valores que cada agente puede obtener a nivel local. Por tanto las probabilidades de muerte o reproducción de las células de la misma especie en un determinado instante van a ser las mismas, independientemente de la posición que ocupen en el entorno.

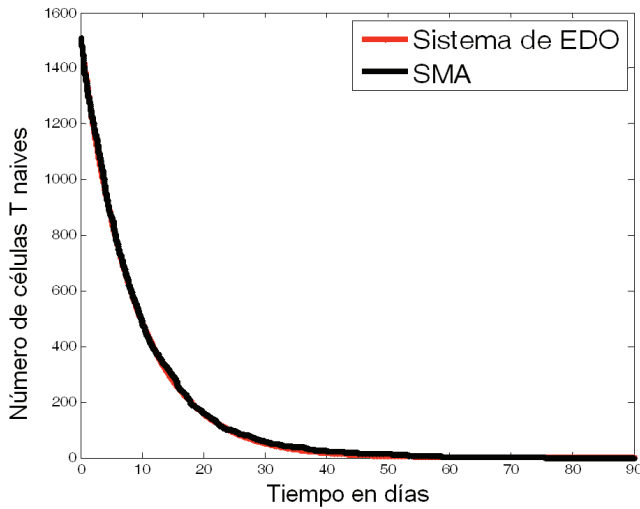


Figura 4. Comparativa entre el SMA y el sistema de EDO en la evolución de las ‘células T naive’.

En la figura 4 puede observarse que el modelo de EDO y SMA se comportan de forma similar al modelar el número de ‘células T naive’.

Al modelar el número de ‘células T activadas específicamente para la LMC’ el SMA y el modelo de EDO se comportan de forma distinta como puede observarse en la figura 5. Se muestra que el intervalo de tiempo entre 0 y 0.1 días porque es el intervalo más significativo.

El modelo de EDO no define con claridad el instante en el que las ‘células T activadas específicamente para la LMC’ se extinguen porque estas células tienden a cero pero sin llegar a alcanzarlo en ningún momento.

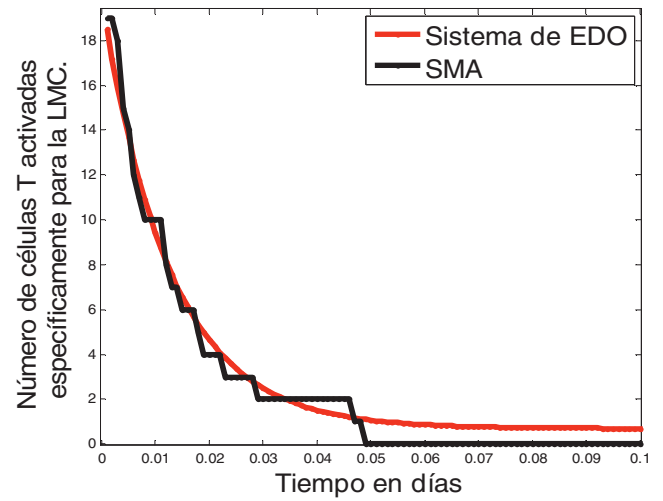


Figura 5. Comparativa entre el SMA y el sistema de EDO en la evolución de las ‘células T activadas específicamente para la LMC’.

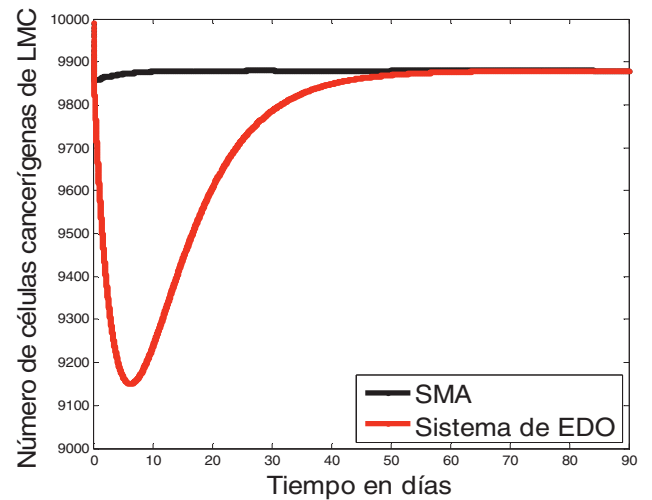


Figura 6. Comparativa entre el SMA y el sistema de EDO en la evolución de las ‘células cancerígenas de LMC’.

El SMA define claramente el instante en el que las ‘células T activadas específicamente para la LMC’ se extinguen. En esta simulación el instante en el que se extinguen está en torno a los 0.05 días, como puede apreciarse en la figura 5.

Al modelar el número de ‘células cancerígenas de LMC’ el modelo de EDO y SMA no se comportan de la misma forma aunque los dos modelos tienden hacia el mismo punto de equilibrio, tal y como se observa en la figura 6.

El diferente comportamiento de los modelos se explica porque en el SMA las ‘células T activadas específicamente para la LMC’ se extinguen completamente en el instante 0.05 días, mientras que en el modelo de EDO el número de ‘células T activadas específicamente para la LMC’ a partir de ese instante es un número fraccionario menor que uno.

5. Probabilidad de extinción

Es interesante poder deducir un intervalo de tiempo entre el instante inicial y un instante de tiempo ‘Z_i’ en el cual se produzca la extinción de una especie ‘i’ de agentes ó células con una probabilidad dada.

En el apartado 5.1 se explica un método para poder identificar el instante de tiempo ‘Z_i’ a partir de un conjunto de simulaciones del modelo SMA. En el apartado 5.2 se explica cómo se puede obtener el tiempo de extinción ‘Z_i’ con una probabilidad dada a partir de una distribución de Weibull ajustada con los datos obtenidos en las simulaciones.

5.1 Cálculo de la distribución del tiempo de extinción

Primero, en cada una de las ‘m’ simulaciones del proceso se recoge el primer instante de tiempo en el cual el número de agentes de la especie ‘i’ es igual a cero. Se obtiene de esta manera un vector de tiempos ‘B_i’ al realizarse las ‘m’ simulaciones.

$$B_i = \{b_{i,1}, b_{i,2}, \dots, b_{i,m}\}, \text{ para } i = 1, \dots, n. \quad (28)$$

Segundo, se construye un histograma con los valores del vector ‘B_i’. Para ello, primero se discretiza el tiempo en ‘q’ intervalos de tamaño ‘Q_i’.

$$Q_i = \frac{\max_{i=1}^{i=m}(B_i) - \min_{i=1}^{i=m}(B_i)}{q}, \text{ para } i = 1, \dots, n. \quad (29)$$

Tercero, se clasifican los valores del vector ‘B_i’ dentro de los intervalos de tiempo discretizados, obteniendo el diagrama de la figura 7.

Cuarto, se ajusta una distribución Weibull con estos tiempos de extinción obtenidos en las simulaciones realizadas para poder determinar el tiempo de extinción de estas células con una probabilidad dada, ya que esta extinción determina cuándo se alcanza la etapa aguda de la enfermedad.

5.2 Cálculo del tiempo de extinción con una probabilidad dada

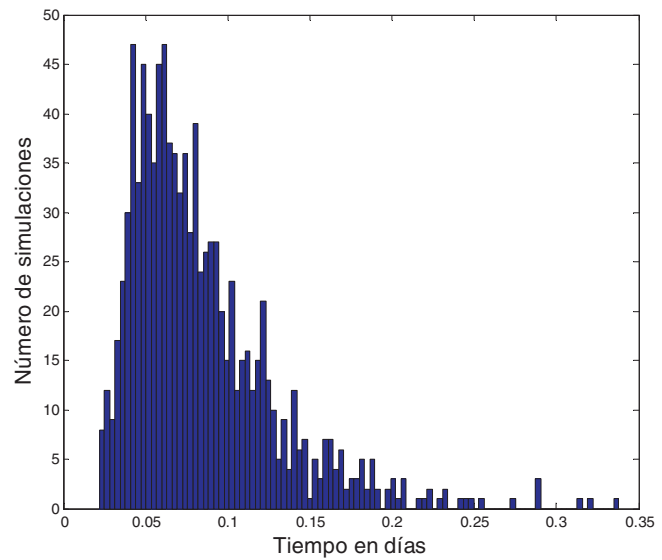


Figura 7. Diagrama de frecuencias de ‘células T activadas específicamente para la LMC’ que se han extinguido en cada instante de tiempo.

En este caso práctico de LMC se usa una distribución de probabilidad de Weibull para describir el tiempo de extinción de las ‘células T activadas específicamente para la LMC’ (Milton and Arnold, 2004).

La función de densidad de probabilidad de Weibull es:

$$w(z) = \alpha \cdot \beta \cdot z^{\beta-1} \cdot e^{-\alpha \cdot z^\beta} \quad (30)$$

Para: $\alpha > 0; \beta > 0$

La distribución acumulada de Weibull es:

$$W(z) = \int_{z=0}^{z=Z} \alpha \cdot \beta \cdot z^{\beta-1} \cdot e^{-\alpha \cdot z^\beta} = 1 - e^{-(\alpha \cdot Z^\beta)} \quad (31)$$

Para: $\alpha > 0; \beta > 0$

Se realiza una aproximación del histograma de frecuencias acumuladas mediante la distribución de probabilidad de Weibull (31). Para esto, se utiliza un ajuste por mínimos cuadrados (Wu D. et al., 2005).

La probabilidad ‘100·(1-δ)%’ de que una especie ‘i’ de agentes se extinga antes de un tiempo ‘Z_i’ está dada por:

$$P[z_i \leq Z_i] = 1 - \delta \quad (32)$$

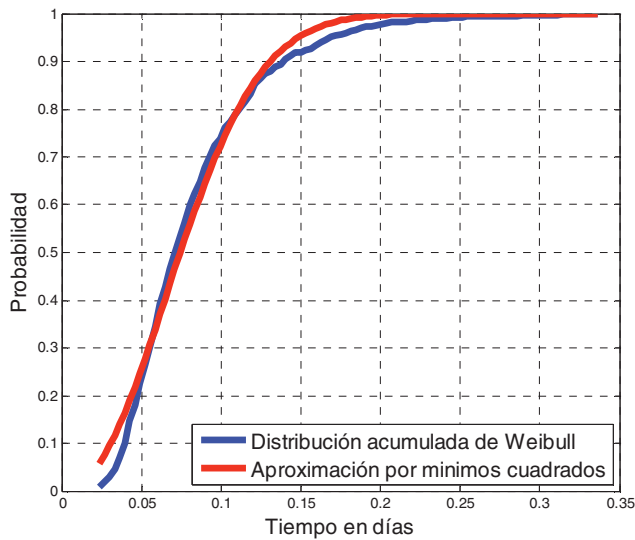


Figura 8. Función de frecuencias acumuladas y función de aproximación por mínimos cuadrados.

Una distribución de probabilidad ' $w_i(z)$ ' cumple que:

$$1 - \delta = \int_{-\infty}^{Z_i} w_i(z_i) \cdot dz \quad (33)$$

Combinando las ecuaciones (31) y (32) y despejando ' Z_i ' se obtiene la ecuación (34).

$$Z_i = \left[-\frac{\ln(\delta)}{\alpha} \right]^{1/\beta} \quad (34)$$

Considerando una probabilidad de 0.95 y sustituyendo los valores de ' $\alpha = 73.03$ ' y ' $\beta = 1.6727$ ' calculados con mínimos cuadrados, el tiempo de extinción de las células de la especie ' i ' obtenido siguiendo el método expuesto es de ' 0.1481844 ' días. Este valor como se puede apreciar es coherente con el histograma de la figura 7.

6. Conclusiones

En este trabajo se muestra la metodología para transformar un sistema de EDO en un SMA equivalente y las ventajas de modelar sistemas biológicos con un sistema basado en agentes. La primera ventaja consiste en que el modelo SMA con un mismo estado inicial y unos parámetros idénticos no proporciona en cada realización ó simulación la misma solución. Este comportamiento aleatorio permite comprender mejor cómo es posible que en situaciones equivalentes el comportamiento de un paciente difiera fuertemente de la de otro. En los modelos EDO, la solución que se obtiene ante un mismo estado inicial y un mismo conjunto de valores para los parámetros es única.

Esto hace que una situación concreta solamente pueda desarrollarse de un único modo. Es posible que un modelo EDO presente comportamientos muy diferentes con condiciones iniciales muy similares que permitan explicar por que pacientes con situaciones equivalentes tienen un desarrollo de la enfermedad diferente. Estas características son propias de sistemas caóticos o de ecuaciones con sensibilidad a las condiciones iniciales, pero el modelo tratado no presenta dichas características.

La segunda ventaja, según se muestra en este trabajo, consiste en que el SMA modela poblaciones o enfermedades epidemiológicas de un modo más realista, ya que cada variable del sistema de EDO equivale al número entero de agentes de esa especie. De esta forma, el SMA modela las variables de un modo discreto y dentro del rango de los números positivos. Esta cuestión que puede parecer a primera vista irrelevante se muestra especialmente importante cuando se desea determinar la extinción de ciertas poblaciones de agentes o células que hacen que se desencadenen una serie de patologías como es el caso de la LMC.

La tercera ventaja consiste en que a pesar de que el problema propuesto no se ha contemplado la influencia de la distribución espacial de los agentes por simplicidad en la exposición del modelo, resulta sencillo generalizar el modelo para que contemple el movimiento de los agentes. En nuestro caso, el SMA modela por medio de una ley estocástica o distribución estadística, los cambios que se dan en las poblaciones debido a estas interacciones que se dan entre las células o poblaciones de agentes.

Como cuarta ventaja consiste en que es posible estimar la probabilidad de cada posible solución y dar la probabilidad de un evento concreto, ya que se dispone de las probabilidades de transición en cada instante. Esta propiedad es especialmente importante cuando se quiere conocer la probabilidad de eliminación completa de las células de un tumor en concreto en tratamientos de cáncer. En el modelo planteado se muestra cómo es posible plantear de forma natural la extinción de una determinada población de agentes, lo que permite definir en términos estadísticos el desarrollo de una patología o de su posible curación.

English Summary

SMA-based simulation of systems originally represented with EDO.

Abstract

In the present work a methodology is exposed to model using a Multi-Agent System (MAS) biological and physiological dynamic systems with discrete quantified variables, such as growth and decrease of populations or epidemiological modelling of disease. It is shown a procedure to transform a Ordinary Differential Equations system (ODE) (that models the environment correctly) on an equivalent MAS using a schema based on Monte Carlo method. A practical case based on a mathematical model of Chronic Myeloid Leukaemia (CML) is used to compare the methodology based on agents with the traditional model based on an ODE system. A simulation for each model (MAS and ODE) is executed and the results obtained with both methodologies are compared.

Keywords:

Differential equation, Agent-based model, Monte Carlo.

7. Referencias

- Agarwal R. P., O'Regan D., 2008. Existence and Uniqueness of Solutions of Systems. An introduction to ordinary differential equations. Springer New York, pp. 103-108.
- Banerjee S., Moses M., 2009. A Hybrid Agent Based and Differential Equation Model of Body Size Effects on Pathogen Replication and Immune System Response. Lecture Notes in Computer Science, 5666, pp. 14-18.
- Basse B., Ubezio P., 2007. A Generalised Age- and Phase-Structured Model of Human Tumour Cell Populations Both Unperturbed and Exposed to a Range of Cancer Therapies. Bulletin of Mathematical Biology, 69, pp. 1673-1690.
- Benjamin R., Jean-Francois G., Francois B. 2008. Multi-agent systems in epidemiology: a first step for computational biology in the study of vector-borne disease transmission. BMC BIOINFORMATICS, 9(435).
- Brauer F., Chavez C. C., 2001. Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology. Springer-Verlag.
- Bunimovich-Mendrazitsky S., Byrne H., Stone L., 2008. Mathematical Model of Pulsed Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer. Bulletin of Mathematical Biology, 70, pp. 2055-2076.
- Ferber J., 1999. Multi-Agent Systems: An Introduction to Distributed Artificial Intelligence. Addison-Wesley Professional.
- Fiano E., Treuill JP., Perrier E. and Demazeau Y., 1998. Multi-agent Architecture Integrating Heterogeneous Models of Dynamical Processes: The Representation of Time. Lecture Notes in Computer Science, 1534, pp. 226-236.
- Fishman G., 1996. Monte Carlo: Concepts, algorithms, and applications. Springer-Verlag.
- Guanglai L., Lick-Kong T., Jay X. T., 2008. Amplified effect of Brownian motion in bacterial near-surface swimming. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105(47), pp. 18355-18355.
- Guo Z. Y., Sloot P. M. A., and Tay J. C., 2008. A hybrid agent-based approach for modeling microbiological systems. Journal of Theoretical Biology, 255(2), pp. 163-175.
- Horne J. S., Garton E. O., Krone S. M., Lewis J. S., 2007. Analyzing animal movements using Brownian bridges. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 88, pp. 2354-2363.
- Lewis J. T., Pulè J. V., 1975. Dynamical theories of Brownian motion. Lecture Notes in Physics, Springer Berlin / Heidelberg, 39, pp. 294-296.
- Milton J. S., Arnold J. C., 2004. Distribuciones continuas. Probabilidad y Estadística con aplicaciones para ingeniería y ciencias computacionales. McGraw-Hill, pp. 98-155.
- Moore H., Li N. K., 2004. A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction. Journal of Theoretical Biology, 227, pp. 513-523.
- Murray J. D., 2002a. Models for Interacting Populations. Mathematical biology. Springer New York, 17, pp. 79-118.
- Murray J. D., 2002b. Dynamics of Infectious Diseases: Epidemic Models and AIDS. Mathematical biology, Springer New York, 17, pp. 315-394.
- Nagy J. D. (2004). Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. Bulletin of Mathematical Biology, 66, pp. 663-687.
- Øksendal B. (2003). Stochastic differential equations: an introduction with applications. Springer-Verlag Heidelberg New York.
- Parunak H. V. D., Brueckner S. A., 2009. Polyagents: Simulation for Supporting Agents' Decision Making. Multi-Agent Systems: Simulation and Applications. CRC Press, pp. 109-131.
- Pavón Morán V., Hernández Ramírez P., Martínez Antuña G., Agramonte Llanes O., Jaime Fagundo J. C., Bravo Regueiro J., 2005. Leucemia mieloide crónica: Actualización en Citogenética y Biología Molecular. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 21(2).
- Redou P., Kerdelo S., Le G. C., Querrec G., Rodin V., Abgrall J.F., Tisseau J., 2005. Reaction-agents: First mathematical validation of a multi-agent system for dynamical biochemical kinetics. Lecture Notes in Computer Science, Springer Berlin / Heidelberg, 3808, pp. 156-166.
- Shonkwiler R. W., Herod J., 2009. Mathematical Biology: An Introduction with Maple and Matlab. Springer-Verlag.
- Spencer S. L., Berryman M. J., García J. A., Abbott D., 2004. An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. Journal of Theoretical Biology, 231, pp. 515-524.
- Szymańska Z., Urbański J., Marciniak-Czochra A., 2009. Mathematical modelling of the influence of heat shock proteins on cancer invasion of tissue. Journal of Mathematical Biology, 58, pp. 819-844.
- Van Den Berg H., 2011. Mathematical Biology of biological systems. Oxford University Press
- Weyns D., Schelfhout K., Holvoet T., 2006. Exploiting a Virtual Environment in a Real-World Application. Lecture notes in artificial intelligence, 3830, pp. 218-234.
- Weyns D., Parunak H.V., Michel F., Holvoet T., Ferber J D., 2005. Environments for Multiagent Systems State-of-the-Art and Research Challenges. Lecture Notes in Computer Science, 3374, pp. 1-47.
- Wodarz D., Komarova N. L., 2005. Mathematical modeling of tumorigenesis. Computational Biology Of Cancer: Lecture Notes And Mathematical Modeling, World Scientific Publishing Company, pp. 13-26.
- Wooldridge M. J., 2002. Introduction to MultiAgent Systems. John Wiley & Sons.
- Wu D., Zhou J., Li Y., 2005. Unbiased estimation of Weibull parameters with the linear regression method. Journal of the European Ceramic Society, 26, pp. 1099-1105.