

# Identificación de parámetros de modelos continuos y discretos en procesos celulares y comparación entre ellos usando aprendizaje automático

María Tambo Guerrero<sup>1</sup>, Marina Pérez-Aliacar<sup>1</sup>, Manuel Doblare<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afiliación: Tissue Microenvironment Lab (TME Lab)  
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)  
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.  
Tel. +34-976762707, e-mail: [marina.perez@unizar.es](mailto:marina.perez@unizar.es)

## Resumen

En este trabajo se desarrollan distintos métodos de aprendizaje automático para estimar parámetros de modelos matemáticos de evolución de células tumorales de glioblastoma, así como para calcular la equivalencia entre los parámetros de distintos modelos. Esto facilita el desarrollo de modelos paciente específico y su calibración.

## Introducción

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral más común y letal, con una supervivencia mediana de 14 meses después de su diagnóstico [1]. Es un tumor muy heterogéneo, con gran variabilidad entre pacientes, lo que representa un desafío para elegir qué terapia sería la más correcta para cada uno.

El modelado matemático y la simulación son actualmente herramientas muy usadas para entender mejor procesos complejos como la evolución tumoral. Estos modelos, previamente calibrados con observaciones experimentales *in vivo* o *in vitro*, pueden servir como soporte para predecir la respuesta del GBM al tratamiento. Sin embargo, debido a la mencionada heterogeneidad intertumoral, para obtener predicciones precisas se hace imprescindible obtener modelos personalizados para cada paciente [2]. El diseño de estos modelos requiere la integración información específica del paciente para calibrarlos, con lo que la estimación de los parámetros se convierte en una cuestión clave. Normalmente esto se ha llevado a cabo mediante procedimientos de minimización estándar, como el algoritmo de Levenberg-Marquardt, que son muy caros computacionalmente, especialmente al trabajar con modelos de paciente específico, y a veces carecen de robustez.

El uso de aprendizaje automático, en particular de redes neuronales, se ha propuesto como una alternativa para la identificación de parámetros,

permitiendo trabajar con modelos de orden reducido que pueden ser evaluados en tiempo real [3]. Esto es especialmente relevante para el uso de los modelos como herramientas de apoyo al personal médico, que podría obtener rápidamente información sobre cada paciente.

Por tanto, en este trabajo se explora el uso de técnicas de aprendizaje profundo para estimar, a partir de imágenes de cultivo *in vitro* de células de GBM, los parámetros más relevantes en dos modelos diferentes de evolución de GBM, un modelo continuo y un modelo basado en agentes.

Por un lado, el modelo continuo estudia las poblaciones celulares desde el punto de vista poblacional, mientras que el modelo basado en agentes trata las células como entidades individuales. Ambos modelos tienen ventajas y desventajas para el estudio de la evolución del tumor, y creemos que es la combinación de ambos la que permite el análisis más fructífero. Por lo tanto, también aprovechamos herramientas de aprendizaje automático para establecer equivalencias entre los parámetros de ambos modelos, así como para tratar de encontrar la expresión analítica que los relaciona.

## Metodología

En primer lugar, se implementan redes neuronales convolucionales (CNNs) para, a partir de imágenes experimentales de cultivo celular de GBM, obtener los parámetros de un modelo continuo [4] y un modelo basado en agentes de evolución de GBM. Para entrenar las redes, se generan datos sintéticos utilizando el modelo continuo y equivalencias previamente calculadas de forma analítica entre el modelo continuo y el basado en agentes.

Además, se pueden utilizar las predicciones de ambas CNNs para entrenar redes que directamente nos proporcionen, a partir de un conjunto de parámetros del modelo continuo, sus equivalentes en el modelo

discreto y viceversa. En este caso se utilizan perceptrones multicapa (MLP). En la Figura 1 puede verse un esquema de las redes planteadas.

Por último, cabe destacar que en general no se dispone de relaciones explícitas entre los parámetros de dos modelos, e incluso puede no ser posible obtenerlas de forma analítica. Por ello, y dado que las redes neuronales, aunque nos proporcionan equivalencias puntuales, son un modelo de caja negra, se plantea el uso de identificación dispersa [5] para descubrir las expresiones subyacentes.

Todas las redes y algoritmos se han implementado utilizando MATLAB.

## Resultados

Todas las redes neuronales desarrolladas proporcionan predicciones exactas del valor de todos los parámetros, obteniendo en todos los casos valores de la raíz del error cuadrático medio (RMSE) menores al 10% y coeficientes de correlación entre valores reales y predichos superiores a 0.99. Además, se prueba que las redes filtran ruido en los datos experimentales, así como su capacidad de generalización utilizando validación cruzada. Por otro lado, los resultados preliminares de identificación dispersa son satisfactorios, obteniéndose los coeficientes correctos al utilizar una librería de funciones polinomiales.

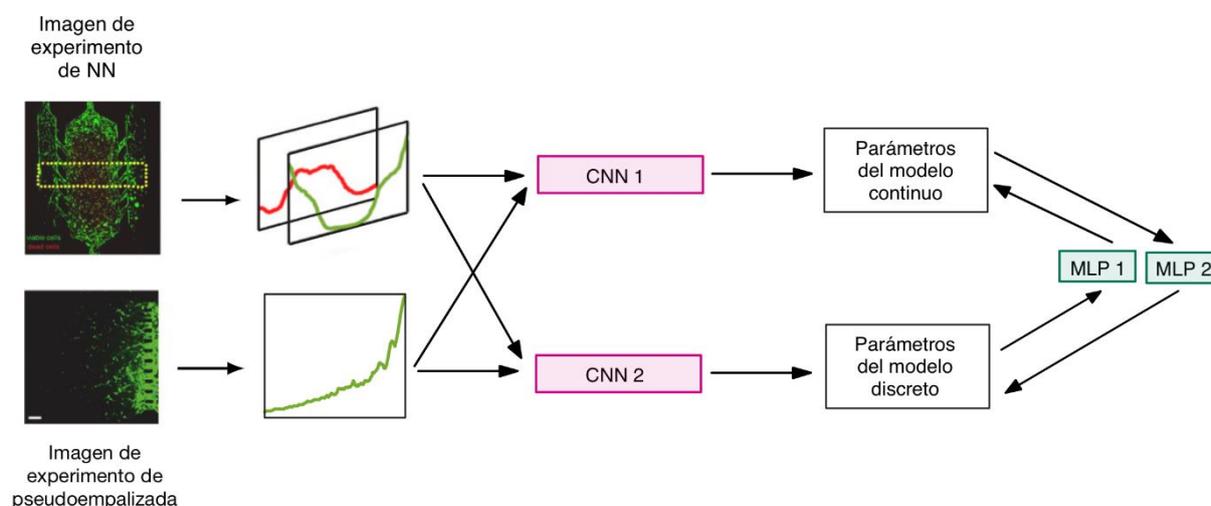
## Conclusiones

La heterogeneidad presente en muchos tumores y, en particular, en el GBM, hace que sea imprescindible

realizar predicciones individualizadas para cada paciente. Para acelerar el proceso de calibración paramétrica, en este trabajo se propone el uso de redes neuronales. Además, estas redes, utilizadas en distintos modelos de evolución de GBM, permiten establecer equivalencias entre los parámetros de ambos modelos, lo que es útil para desarrollar marcos de simulación completos que integren modelos en diferentes escalas.

## REFERENCIAS

- [1]. OZDEMIR-KAYNAK, E. et al. Advances in glioblastoma multiforme treatment: new models for nanoparticle therapy. *Frontiers in physiology*, 2018, vol. 9, p. 291105.
- [2]. COLOMBO, M.c. et al. Towards the personalized treatment of glioblastoma: integrating patient-specific clinical data in a continuous mechanical model. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no 7, p. e0132887.
- [3]. PÉREZ-ALIACAR, M. et al. Predicting cell behaviour parameters from glioblastoma on a chip images. A deep learning approach. *Computers in Biology and Medicine*, 2021, p. 104547.
- [4]. AYENSA-JIMÉNEZ, J. et al. Mathematical formulation and parametric analysis of in vitro cell models in microfluidic devices: application to different stages of glioblastoma evolution. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no 1, p. 1-21.
- [5]. BRUNTON, Steven L.; PROCTOR, Joshua L.; KUTZ, J. Nathan. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2016, vol. 113, no 15, p. 3932-3



**Figura 1: Esquema de la metodología. CNN 1 y CNN 2 representan redes neuronales convolucionales que tomando como entrada imágenes experimentales de cultivo celular devuelven los parámetros de un modelo. MLP 1 y MLP 2 son perceptrones multicapa que relacionan los parámetros del modelo continuo con los del modelo basado en agentes y viceversa, respectivamente.**