



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE INGENIERÍA
CARRERA DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES

**SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE COMUNICACIÓN BIOLÓGICOS EN
ENTORNOS DE DIFUSIÓN Y DE CÉLULAS TUMORALES EN VASOS
SANGUÍNEOS MEDIANTE LA HERRAMIENTA DE NANOCOMUNICACIONES
A NIVEL MOLECULAR MolComML.**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Ingeniero en Electrónica y
Telecomunicaciones**

Autor:

Elvis Alexander Pilligua Vélez

Tutor:

Ing. Yesenia Cevallos PhD.

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Pilligua Vélez Elvis Alexander**, con cédula de ciudadanía **1314533322**, autor del trabajo de investigación titulado, **“SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE COMUNICACIÓN BIOLÓGICOS EN ENTORNOS DE DIFUSIÓN Y DE CÉLULAS TUMORALES EN VASOS SANGUÍNEOS MEDIANTE LA HERRAMIENTA DE NANOCOMUNICACIONES A NIVEL MOLECULAR MolComML”**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 06 de mayo del 2024



Elvis Alexander Pilligua Vélez
C.I: 1314533322

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **“SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE COMUNICACIÓN BIOLÓGICOS EN ENTORNOS DE DIFUSIÓN Y DE CÉLULAS TUMORALES EN VASOS SANGUÍNEOS MEDIANTE LA HERRAMIENTA DE NANOCOMUNICACIONES A NIVEL MOLECULAR MolComML”** por **Elvis Alexander Pilligua Vélez**, con cédula de identidad número **1314533322**, certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 06 de mayo del 2024

Carlos Ramiro Peñafiel Ojeda, PhD.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Pedro Fernando Escudero Villa, PhD.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Manuel Antonio Meneses Freire, PhD.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yesenia Elizabeth Cevallos Villacrés, PhD.
TUTORA



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “**SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE COMUNICACIÓN BIOLÓGICOS EN ENTORNOS DE DIFUSIÓN Y DE CÉLULAS TUMORALES EN VASOS SANGUÍNEOS MEDIANTE LA HERRAMIENTA DE NANOCOMUNICACIONES A NIVEL MOLECULAR MolComML**”, presentado por **Elvis Alexander Pilligua Vélez**, con cédula de identidad número **1314533322**, bajo la tutoría de **Yesenia Elizabeth Cevallos Villacrés PhD**; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 06 de mayo del 2024

Presidente del Tribunal de Grado
Carlos Ramiro Peñafiel Ojeda, PhD.



Miembro del Tribunal de Grado
Pedro Fernando Escudero Villa, PhD.



Miembro del Tribunal de Grado
Manuel Antonio Meneses Freire, PhD.





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO

en movimiento



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD
UNACH-RGF-01-04-02.20
VERSIÓN 02: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **PILLIGUA VÉLEZ ELVIS ALEXANDER** con CC: **1314533322**, estudiante de la Carrera **ELECTRÓNICA Y TELECOMUNICACIONES, NO VIGENTE**, Facultad de **INGENIERÍA**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado **"SIMULACIÓN DE SISTEMAS DE COMUNICACIÓN BIOLÓGICOS EN ENTORNOS DE DIFUSIÓN Y DE CÉLULAS TUMORALES EN VASOS SANGUÍNEOS MEDIANTE LA HERRAMIENTA DE NANOCOMUNICACIONES A NIVEL MOLECULAR MolComML"**, cumple con el **3%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 23 de abril de 2024



YESENIA ELIZABETH
CEVALLOS VILLACRES

PhD. Yesenia Cevallos
TUTOR(A) TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DEDICATORIA

Dedicado a mi mami Loly, quien ha sido el pilar fundamental en este extenso camino, incentivándome y brindándome todo lo que estuvo a su alcance para poder alcanzar esta meta.

Y a mi padre, quien a su manera también contribuyó para poder obtener este logro.

Elvis Alexander

AGRADECIMIENTO

Mis sinceros agradecimientos a cada una de las personas que me brindaron respeto, conocimientos, amistad y amor, en este camino.

Un agradecimiento especial a mi tutora, Yesenia Cevallos, por depositar su confianza en mí y no permitirme dejar de trabajar en mi futuro, por compartir sus conocimientos y acompañarme en cada paso hasta poder culminar este trabajo de titulación.

A cada uno de los docentes que sentaron bases y contribuyeron a mi formación académica, personal y profesional.

Agradezco profundamente a la docente Alejandra Pozo quien en múltiples ocasiones y situaciones supo brindarme una mano amiga.

A mis hermanas Jessica y Diana que me han acompañado y aconsejado, a mi hermano Christian que de lejos ha apoyado cada paso.

Agradezco a mis amigos que han estado desde el inicio de este camino, así como a aquellos que se han sumado y permanecido a mi lado; Ronald, Jessy, Daniel y Nicole.

Gracias a todos por contribuir a la formación de este profesional.

Elvis Alexander

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.....	14
1.2 Planteamiento del problema.....	16
1.3 Objetivos.....	17
1.3.1 General.....	17
1.3.2 Específicos.....	17
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 Fundamentación teórica.....	18
2.1.1 Definición de nanomáquinas.....	18
2.1.2 Definición de nanoredes.....	18
2.1.3 Definición de un sistema de comunicación a nanoescala.....	19
2.1.4 Definición de comunicaciones moleculares.....	21
2.1.5 Definición y tipo de receptores moleculares.....	22
2.1.5.1 Receptor biológico pasivo.....	22
2.1.6 Definición de redes de área corporal.....	23
2.1.7 Internet de las Bio-Nanocosas (Internet of BioNano Things, IoBNT).....	24
2.1.8 Internet de las cosas Médicas (Internet of Medical Things, IoMT).....	26
2.1.9 Definición de vasos sanguíneos y propagación de Células Tumorales (CT).....	27
2.1.10 Simuladores para CM.....	27
2.1.11 Simulador BiNS2 (Biological and NanoScale Communication Simulator v.2).....	28
2.1.12 Definición de lenguaje de marcado extensible (Extensible Markup Language, XML).....	29
2.1.13 Herramienta de simulación MolComML.....	29
2.2 Estado del arte.....	30

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	33
3.1 Tipo de investigación.....	33
3.2 Métodos de investigación	33
3.2.1 Método descriptivo	33
3.2.2 Método analítico	33
3.3 Fuentes de recolección de datos.....	33
3.4 Población y muestra.....	34
3.4.1 Población	34
3.4.2 Muestra	34
3.5 Operacionalización de las variables.....	34
3.6 Procesamiento y análisis	35
3.6.1 Descripción del procesamiento y análisis por fases	35
3.7 Descripción de configuración y desarrollo de escenarios de estudio	36
3.7.1 Instalación de MolComML en IDE mediante configuración y el acceso correspondiente a bases de datos.....	36
3.7.2 Escenario de simulación uno: entornos de difusión molecular	39
3.7.3 Escenario de simulación dos: detección de CT en vasos sanguíneos.....	41
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
4.1 Resultados del escenario de simulación uno: entornos de difusión molecular	43
4.2 Resultados del escenario de simulación dos: detección de CT en vasos sanguíneos	46
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES	52
5.1 Conclusiones	52
5.2 Recomendaciones	53
BIBLIOGRAFÍA	54
ANEXOS	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de simuladores para CM [56].	28
Tabla 2. Operacionalización de las variables para el primer escenario de simulación: transmisión de información molecular mediante propagación por difusión.	34
Tabla 3. Operacionalización de las variables para el segundo escenario de simulación: propagación de células tumorales en vasos sanguíneos.	35
Tabla 4. Parámetros que intervienen en la comunicación para el primer escenario y sus dimensiones correspondientes.	40
Tabla 5. Información para la configuración de glóbulos rojos, blancos y plaquetas.	42
Tabla 6. Parámetros de configuración de un vaso sanguíneo, CT y CTCRx.	42
Tabla 7. Resultados de prueba ANOVA de dos factores. Efecto de la distancia de separación y la cantidad de moléculas emitidas por Tx; en el número de moléculas captadas por Rx.	44
Tabla 8. Medias de la interacción de los dos factores y su influencia en la variable dependiente.	45
Tabla 9. Prueba de normalidad para los valores de tiempo de recorrido hasta alcanzar CTCRx en función de la distancia de separación entre origen y destino.	47
Tabla 10. Prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.	48
Tabla 11. Resultados estadísticos del test de Wilcoxon.	48
Tabla 12. Prueba de normalidad para los valores del tiempo de recorrido en relación al radio de CT.	50
Tabla 13. Prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.	50
Tabla 14. Resultados estadísticos del test de Wilcoxon.	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modulación OOK de la señal molecular [26].	19
Figura 2. Modulación MoSK de la señal molecular [26].	20
Figura 3. Difusión aleatoria ideal de moléculas de información en tres dimensiones [27].	21
Figura 4. Tipos de receptores moleculares. Azul: receptor pasivo. Verde: receptor absorbente, Marrón: Receptor activo [7, 1].	22
Figura 5. Comparativa entre WBAN y otros tipos de redes inalámbricas [35].	23
Figura 6. Arquitectura genérica de IoBNT para la atención médica [19].	25
Figura 7. Diagrama de procesamiento y análisis de resultados.	35
Figura 8. Simulador BiNS2 y herramienta MolComML dentro del IDE.	37
Figura 9. Configuración XML del acceso a la base de datos local.	37
Figura 10. Sistema de CM para representar el escenario uno: entorno de difusión.	39
Figura 11. Configuración de los elementos Tx y Rx dentro del entorno de propagación.	40
Figura 12. Sistema de CM para representar el escenario dos: detección de CT en vasos sanguíneos.	41
Figura 13. Gráfico de medias: efecto de la distancia y cantidad de moléculas enviadas; en el número de moléculas captadas por Rx.	45
Figura 14. Diagrama de cajas, distribución de los valores de tiempo en relación a la distancia.	48
Figura 15. Simulaciones para la detección de CT, con corte transversal en la mitad del vaso, vista en el plano (x, z).	49
Figura 16. Diagrama de cajas para los valores de tiempo de recorrido en relación al radio de CT.	51

RESUMEN

Las Comunicaciones Moleculares (CM) han generado un gran interés en la investigación científica y tecnológica debido a sus aplicaciones en áreas como agricultura, medio ambiente, ciencias de los materiales y aplicaciones médicas, de las cuales las más prometedoras y sofisticadas son las redes de área corporal (BAN) y el internet de las biocosas (IoBNT); en tales aplicaciones se emplean nanomáquinas de origen biológico o sintético, con funciones como sensores o actuadores para determinar parámetros médicos y alertar al personal correspondiente; en relación a anomalías de signos vitales y de esta manera prevenir riesgos en la vida de los pacientes. Sin embargo, la contribución científica y todo el avance tecnológico existente, generalmente se ha tornado individualista y ha dado lugar a la incompatibilidad entre los diferentes trabajos en el tema, teniendo como resultado elementos de difícil reutilización, baja reproducibilidad de la información y complejidad en la interpretación de resultados. En este contexto, esta tesis se centró en el desarrollo y análisis de simulaciones de sistemas de nanocomunicaciones, a través de la simulación con el software libre BiNS2 y su componente complementario MolComML, con el objetivo de identificar posibles aplicaciones médicas. El proyecto europeo CIRCLE, teniendo en cuenta la necesidad de unificar los procesos de investigación individuales a través una herramienta de software que permitiera que la conjunción de tales investigaciones se posibilitara, recomienda el uso de MolComML para la simulación y posterior experimentación para nanocomunicaciones. Utilizando la metodología explorativa y la técnica de observación, fue posible realizar la simulación de dos escenarios que consisten en la difusión de moléculas en forma aleatoria; y la dispersión de células tumorales en vasos sanguíneos. En base a la solidez de los resultados obtenidos entorno a cada caso de estudio, el trabajo realizado en esta tesis ratifica el aporte logrado en la comprensión, simulación y análisis de los sistemas de CM. Específicamente en el caso de la propagación molecular gobernado por el movimiento aleatorio o difusión, se evidenció el efecto de la distancia y el número de moléculas transmitidas, en la comunicación efectiva de este tipo de sistema; en tanto que, para el transporte de células tumorales en vasos sanguíneos, se observó que el tiempo de detección de dichas células, es afectado por el radio de las células y por la distancia que existió entre la célula tumoral y el receptor de las mismas.

Palabras claves: Comunicaciones biológicas, Sistemas de comunicación biológico, Sistemas a nanoescala, propagación por difusión, células tumorales.

ABSTRACT

Molecular Communications (MC) has generated significant interest in scientific and technological research due to their applications in fields such as agriculture, environmental science, material sciences, and medical applications, among which the most promising and sophisticated are Body Area Networks (BAN) and the Internet of Bio-Nano Things (IoBNT). In such applications, bio-originated or synthetic nanomachines are employed as sensors or actuators to monitor medical parameters and alert the relevant personnel about abnormalities in vital signs, thereby helping to prevent risks to patient lives. However, the scientific contribution and all the existing technological advancements have generally become individualistic, leading to incompatibility among different studies in the field, resulting in elements that are difficult to reuse, low reproducibility of information, and complexity in interpreting results. In this context, this thesis focused on the development and analysis of simulations of nanocommunication systems using the open-source software BiNS2 and its complementary component MolComML to identify potential medical applications. The European project CIRCLE, recognizing the need to unify individual research processes through a software tool that would enable the integration of such research, recommends using MolComML for simulation and subsequent experimentation for nanocommunications. With an exploratory methodology and observation technique, it was possible to simulate two scenarios involving the random diffusion of molecules and the dispersion of tumor cells in blood vessels. Based on the robustness of the results obtained for each case study, the work carried out in this thesis confirms the contribution achieved in the understanding, simulation, and analysis of MC systems. Specifically, in the case of molecular propagation governed by random movement or diffusion, the effects of distance and the number of molecules transmitted on effective communication of this type of system were evidenced. At the same time, for the transport of tumor cells in blood vessels, it was observed that the detection time of these cells is affected by the cell radius and the distance between the tumor cell and its receptor.

Keywords: Biological communications, biological communication systems, nanoscale systems, diffusion propagation, tumor cells.



KERLY YESENIA
CABEZAS LLERENA

Reviewed by:

Mgs. Kerly Cabezas

ENGLISH PROFESSOR

C.C 0604042382

CAPÍTULO I. INTRODUCCION

Las comunicaciones moleculares (CM), constituyen una rama muy importante de la ciencia ya que permiten comprender la manera de cómo las comunicaciones a nanoescala administran la transmisión de información en forma intra y extracelular [1]. La prevención y el tratamiento temprano de enfermedades, así como el empleo de dispositivos biológicos y/o electrónicos, que proporcionen alertas en procesos de monitoreo y control médico a nivel macro-nano en el interior y superficialmente del cuerpo humano, han sido posibles gracias al entendimiento de estos sistemas de nanocomunicaciones [2, 3]

En los últimos años el estudio de los sistemas de nanocomunicaciones ha despertado interés en una gran población de investigadores a nivel global, pues las CM nacen como una propuesta de solución por parte de la ciencia frente a importantes limitaciones en ámbitos como la medicina, biomedicina, la biología sintética, la ciencia de medioambiente, aplicaciones con nanomateriales, aplicaciones de defensa militar, la industria, entre otros [4, 5].

Dentro del campo de las CM, surgen componentes funcionales denominados nanomáquinas, dispositivos que pueden ser desarrollados en base a elementos orgánicos (bio-nanomáquinas) y no orgánicos (nanomáquinas artificiales) a escala nanométrica y que son capaces de recolectar e intercambiar información, utilizando los mismos mecanismos que el cuerpo emplea a nivel microscópico entre los que se encuentran; la difusión a través de moléculas, la transferencia de proteínas motoras a través de vesículas o la movilidad bacteriana a través de gradientes de atracción o repulsión bacteriana [6, 7].

Las CM se caracterizan por la transmisión y recepción de información mediante moléculas, las cuales se desplazan a través de un medio de propagación o canal de transmisión. Los procesos de comunicación entre nanomáquinas en un entorno de CM, involucran la codificación de información por parte de la nanomáquina transmisora usando una o más técnicas en las que diversos tipos de moléculas representan formas de información diferente, o intervalos de tiempo de emisión de moléculas, o concentración de moléculas transmitidas o no transmitidas en un rango de tiempo. El proceso físico que sigue a continuación de la codificación molecular consiste en la transferencia de moléculas en el canal de comunicación, hasta arribar a la nanomáquina receptora [8]. Cuando se produce la detección de moléculas en el extremo destino, la decodificación se inicia en base a las propiedades físicas de estas moléculas, para la interpretación de la información que las moléculas han portado [9].

Para comprender la naturaleza y el comportamiento de las CM, las herramientas desarrolladas a partir de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) indican la factibilidad para el análisis, diseño y las subsecuentes simulaciones y/o experimentación en la transferencia de información en sistemas biológicos o de nanocomunicaciones [10, 11]. Sin embargo, la contribución científica y todo el avance tecnológico existente generalmente se ha tornado individualista y ha dado lugar a una incompatibilidad entre los diferentes

trabajos en el tema, teniendo como resultado elementos de difícil reutilización, baja reproducibilidad de la información, complejidad en la interpretación de resultados, etcétera [12, 5, 13]

La experimentación y realización de escenarios de sistemas de CM con fines médicos conlleva la utilización de recursos económicos muy elevados, por lo que, la validación experimental es menos compleja, aunque en ocasiones idealista se realiza comúnmente a través de simulación o herramientas de software definidas en Extensible Markup Language (XML).

Así, en este trabajo de tesis se ha empleado MolComML (The Molecular Communication Markup Language) para la emulación de sistemas de CM planteados en dos escenarios de transporte de información biológica. El primero consiste en la propagación browniana molecular; en tanto el segundo radica en la transferencia de moléculas que ocurre por propagación de células malignas en vasos sanguíneos. MolComML (desarrollado a través de un lenguaje de marcado flexible) es un software de código abierto desarrollado por [14, 15], para la universalización de los resultados de investigaciones concernientes a CM. Su utilización posibilita la fácil comprensión en razón de su configuración relativamente simple y la adquisición de resultados.

1.2 Planteamiento del problema

En la actualidad existe una gran cantidad de herramientas de simulación para CM, sin embargo, la gran mayoría de ellas son incompatibles entre sí. Teniendo en cuenta dicha situación, para posibilitar que los esfuerzos de investigación a nivel mundial puedan confluír se requiere mecanismos de estandarización. Al respecto el Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) ha desarrollado los estándares 1906.1 y 1906.1.1 para nanocomunicaciones, los cuales establecen como recurso de simulación a Network Simulator-3 (NS-3). De manera análoga el proyecto europeo CIRCLE pretende aunar procesos de simulación a través del software abierto BiNS2 y la herramienta MolComML.

Como menciona L. Felicetti, MolComML se presenta con la finalidad de generar eficacia en la repetibilidad de resultados de investigaciones previas de CM, debido a que su funcionamiento otorga compatibilidad, reproducibilidad e intercambio de información entre diferentes plataformas, para contrastar y validar resultados obtenidos en experimentos de laboratorios en la investigación biológica¹ [14].

Esta herramienta de simulación proporciona la compatibilidad entre simuladores y brinda convergencia entre el análisis numérico y la síntesis experimental, a través de un lenguaje de marcado flexible, mismo que facilita la validación cruzada entre experimentación y resultados teóricos [14]. Por esta razón, en este trabajo de tesis se ha usado MolComML para simular, y analizar dos sistemas de CM. En este contexto se han establecido dos escenarios de comunicación biológicos que consisten en la difusión de moléculas en forma aleatoria y la dispersión de células tumorales en vasos sanguíneos.

¹Las definiciones que se mencionan a continuación se toman explícitamente del diseño de MolComML en el proyecto europeo CIRCLE: <http://conan.diei.unipg.it/lab/index.php/research/nanonetworks#%22>.

1.3 Objetivos

1.3.1 General

- Simular dos escenarios de comunicación biológicos en MolComML para aplicaciones médicas en base a comunicaciones a nanoescala.

1.3.2 Específicos

- Analizar sistemas de transmisión biológicos mediante las teorías comunicacionales de los sistemas de transmisión tradicionales y las equivalencias entre los dos tipos de sistemas de comunicación.
- Aplicar los principios de análisis del software MolComML y sus características de simulación en la implementación de sistemas de transmisión biológicos.
- Realizar el análisis de dos casos de estudio y sus posibles aplicaciones médicas en entornos de difusión y de Células Tumorales (CT) en vasos sanguíneos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Fundamentación teórica

En esta sección se analizarán conceptos básicos y la terminología común que se utiliza para la descripción y análisis de los sistemas de CM, que le permitirán al lector tener el contexto adecuado para este trabajo académico.

2.1.1 Definición de nanomáquinas

A nanoescala, la unidad operativa fundamental es la nanomáquina, misma que puede tener origen artificial o biológico (bio-nanomáquina), o una combinación de ambas (nanomáquina híbrida). Una nanomáquina tiene la capacidad de trabajar como sensor o actuador, por tanto, transmite, recibe, procesa y almacena la información molecular [16, 17, 18, 19]. Típicamente las nanomáquinas no se desenvuelven de manera individual, sino que realizan sus funciones de manera cooperativa en redes de nanocomunicaciones a nivel molecular o nanoredes. Las entidades que se consideran nanomáquinas se encuentran en el rango dimensional generalmente de 1 a 100 nanómetros [20, 21, 22].

2.1.2 Definición de nanoredes

Las nanoredes representan una innovadora metodología de comunicación que engloba diversas formas de intercambiar información entre dispositivos de tamaño nanométrico [23, 24]. En este ámbito, se distinguen dos enfoques principales: las CM y las comunicaciones electromagnéticas (EM) a nonaescala. Las CM, utilizan mecanismos biológicos/moleculares para la transmisión de información.

En contraste, las nanoredes de ondas EM emplean nanomáquinas artificiales que transfieren señales de información mediante la radiación EM, y trabajan en rangos de frecuencias en la escala de los THz (y eventualmente en el rango de GHz).

Debido a las limitaciones físicas y de tamaño, las nanomáquinas individuales tienen capacidades limitadas para realizar tareas complejas. Sin embargo, al ser parte de una red, las mencionadas nanomáquinas pueden ejecutar funciones complejas, y así, a través de esta colaboración factibilizan el desarrollo de funciones complejas.

Entonces, este comportamiento cooperativo permite funciones vitales, tal es el caso de la proliferación en la población de bacterias. En el ejemplo citado, el quorum bacteriano cuenta con una comunicación efectiva de la información relacionada con la multiplicación de individuos, suceso que es posible a través de la transmisión de señales entre los individuos que conforman una colonia [16].

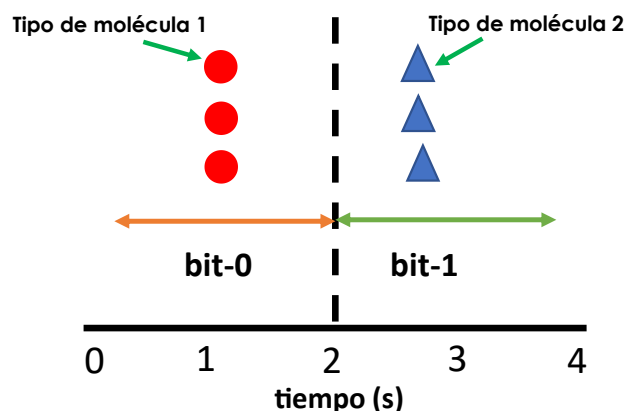


Figura 2. Modulación MoSK de la señal molecular [26].

Una tercera clase de modulación es en tiempo o frecuencia, aquí las moléculas de información se transfieren a intervalos de tiempo predeterminados. En la práctica, es común tener modulaciones híbridas, combinando dos o más de las técnicas descritas [16, 1, 4, 19].

No obstante, es necesario aclarar que en CM que independientemente del formato de modulación las señales de información son también portadoras de información. A diferencia de lo que ocurre en los sistemas de comunicación convencionales, las moléculas de información se encargan de su propia transmisión a través de reacciones físico/químicas que tienen lugar en el entorno del emisor biológico [16, 1, 4, 19].

En el canal de transmisión molecular, las moléculas de información son transportadas en función de mecanismos físicos que les posibilitan arribar al extremo destino correspondiente. Esencialmente existen dos procesos físicos de transferencia de información en el canal molecular. Uno de ellos es el transporte activo, mecanismo que permite que las moléculas se propaguen mediante una fuerza denominada arrastre, que orienta la dirección del movimiento. Este es el caso de cómo se propaga las señales de información en el cuerpo humano a través del torrente sanguíneo [16, 1, 4, 19].

El otro tipo de transporte se llama pasivo, y en el mismo las moléculas avanzan aleatoriamente esperando llegar al receptor. Tal es el caso, de la emisión de feromonas entre animales en la naturaleza.

En el extremo de recepción, existen diversas formas biológicas de capturar la información arribada a este extremo de la comunicación, uno de los formatos de recepción de la información ocurre en los denominados receptores absorbentes, los que simplemente detectan la información que ha llegado a sus inmediaciones e interactúan con estas moléculas. Además, existen los receptores que denotan la conformación de lo que se conoce como complejo ligando-receptor, en el que, si la molécula que es detectada por el receptor cuenta con la afinidad pertinente con el mismo, se produce el establecimiento del proceso químico que da origen al complejo ligando-receptor, y por tanto, se procesa la información

molecular; caso contrario, el complejo no se constituye ni tiene lugar el procesamiento de las señales recibidas [16, 1, 4, 19].

2.1.4 Definición de comunicaciones moleculares

Las CM son un tipo de las dos formas de comunicación a nanoescala que existen hoy en día; de esta manera, las nanomáquinas se comunican a través de moléculas que se emiten en un extremo de la transmisión, se propagan por un medio físico y llegan hasta el extremo destino de la comunicación. Según, J. Suzuki [27], las CM necesitan conocimientos multidisciplinarios de varios campos técnicos de estudio, que van desde la ciencia de los materiales, la biofísica, la informática, y las telecomunicaciones (incluyendo las redes de computadoras).

A diferencia de las telecomunicaciones basadas en señales eléctricas u ópticas, las CM aprovechan las moléculas como portadoras y generadoras de información. En las CM, los emisores codifican la información en moléculas y las transmiten al canal; estas moléculas utilizan su entorno para poder llegar al receptor. La recepción molecular implica reacciones bioquímicas para producir la decodificación de la información [28]. Un sistema de CM genérico consta de un transmisor (TX), un receptor (RX) y un medio de propagación entre ellos también conocido como canal [8]. En la Figura 3, se muestra una transmisión de moléculas en un entorno de difusión entre el TX y el RX. En el escenario referido, las moléculas liberadas experimentan proceso de difusión aleatorio ideal; movimiento libre en tres dimensiones en el medio de propagación.

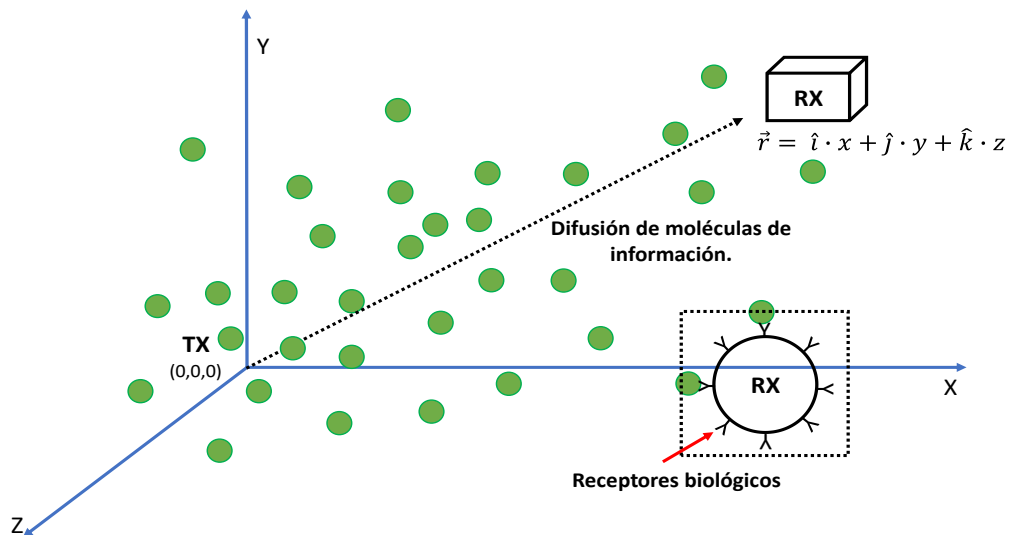


Figura 3. Difusión aleatoria ideal de moléculas de información en tres dimensiones [27].

Cuando una molécula alcanza el RX, el cual está ubicado a una distancia r del TX, se inician las respuestas de información contenidas en las moléculas transmitidas, las cuales pueden ser la activación de un evento o la respuesta a una reacción química [21].

Las CM constituyen un área de investigación primordial por la importancia de las aplicaciones que se derivan en el uso efectivo de los principios, técnicas, teorías, y protocolos de comunicación de los sistemas digitales enfocados en las CM, cuyo resultado puede causar un impacto significativo en la toma de decisiones supeditadas al procesamiento de la información en sistemas de comunicación biológicos. En razón de que el cuerpo humano es un sistema de comunicación de información biológica, por tanto, el monitoreo, control, y tratamiento de afecciones o enfermedades se pueden afrontar en forma muy diversa y más eficientemente que con los actuales tratamientos médicos gracias al empleo de las CM y la utilización de las teorías comunicacionales de los sistemas de transmisión tradicionales.

2.1.5 Definición y tipo de receptores moleculares

Los receptores moleculares son componentes cruciales en la detección y transducción de señales de información, lo que permite que las células respondan de manera adecuada a su entorno y a las señales que reciben. Por tanto, la detección de estas señales se lleva a cabo mediante receptores moleculares o biológicos, que pueden clasificarse en pasivos, absorbentes y activos (Figura 4). Estos receptores se encuentran ubicados en el extremo receptor de una comunicación biológica [7, 1].

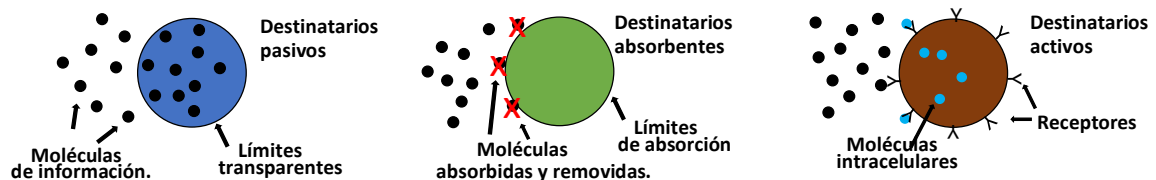


Figura 4. Tipos de receptores moleculares. Azul: receptor pasivo. Verde: receptor absorbente, Marrón: Receptor activo [7, 1].

2.1.5.1 Receptor biológico pasivo

Los receptores biológicos pasivos se distinguen por su capacidad de recibir señales o estímulos sin alterarlos ni emitir una respuesta activa. Estos receptores poseen una configuración esférica con una membrana que actúa como una barrera permeable a diversas moléculas, permitiéndoles actuar como observadores precisos del número de moléculas presentes en la región que los rodea [7, 1].

Desde otra perspectiva, estos receptores funcionan como sensores que identifican la presencia de moléculas sin provocar una reacción bioquímica por sí mismos. Esta categoría

de receptores juega un papel fundamental en la detección de señales y en la transmisión de información en los procesos de comunicación molecular [7, 1].

2.1.6 Definición de redes de área corporal

Las redes de área corporal (Body Area Networks, BAN) son un tipo específico de red que se emplea para la comunicación entre dispositivos ubicados dentro o cerca del cuerpo humano [29]. El origen de las BAN se remonta a la década de 1990, cuando investigadores comenzaron a explorar la posibilidad de crear redes de comunicación particularmente diseñadas para aplicaciones médicas y de salud [30, 31, 32]. A lo largo de los años, con el avance de la tecnología inalámbrica y la miniaturización de dispositivos, las BAN se han vuelto más prácticas y han encontrado aplicaciones en una variedad de campos, desde la medicina hasta el deporte y el entretenimiento [30].

Otro tipo de BAN son las redes de área corporal inalámbricas (Wireless Body Area Networks, WBAN), este tipo de redes usan un conjunto de dispositivos que se comunican entre sí mediante tecnologías inalámbricas, como Bluetooth, Zigbee, o UWB (Ultra-Wideband), para proporcionar servicios de monitorización, control o comunicación entre dispositivos médicos, sensores o dispositivos portables [33, 34].

La Figura 5 muestra una gráfica comparativa entre algunos de los diferentes tipos de redes de comunicaciones inalámbricas.

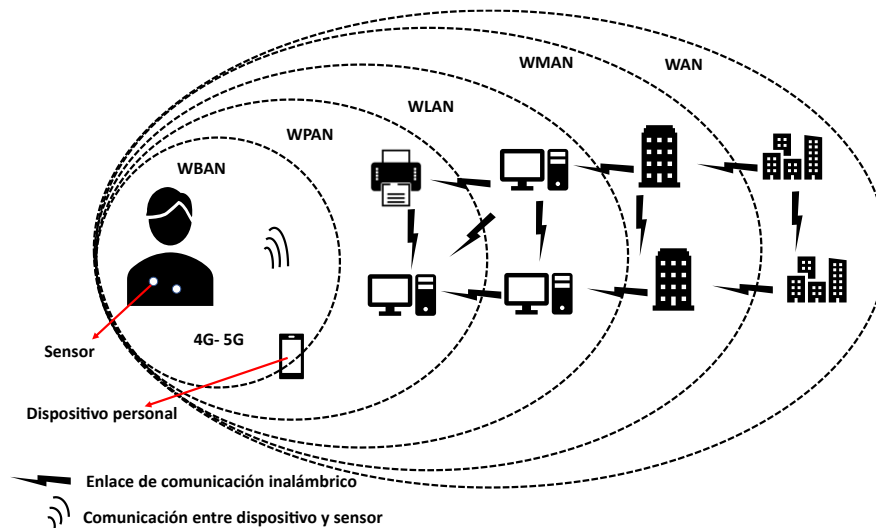


Figura 5. Comparativa entre WBAN y otros tipos de redes inalámbricas [35].

Las BAN pueden experimentar interferencias debido a la proximidad al cuerpo humano y a factores externos como el movimiento del cuerpo o la presencia de obstáculos físicos, lo que puede afectar la confiabilidad de la comunicación y la precisión de los datos recopilados. Además, la miniaturización de dispositivos implica limitaciones en la capacidad de integrar

baterías de larga duración, lo que supone un desafío importante en términos de consumo de energía y autonomía [30, 31].

Un aspecto crítico de las BAN es la seguridad y privacidad de la información transmitida. Dado el carácter sensible de la información médica y personal que se maneja, es fundamental garantizar mecanismos robustos de protección y cifrado para prevenir posibles vulnerabilidades y accesos no autorizados [33].

La definición de estándares para las BAN sigue siendo un tema pendiente, lo que puede dificultar la interoperabilidad entre dispositivos de diferentes fabricantes y limitar su adopción generalizada en el mercado. Asimismo, la integración de estas redes con la infraestructura existente, especialmente en el ámbito de la salud, plantea desafíos adicionales debido a regulaciones, requisitos de seguridad y otros factores [30, 33].

El futuro de las BAN es prometedor, los continuos avances en la miniaturización (incluyendo dispositivos a nanoescala, en particular nanomáquinas artificiales o biológicas) de componentes electrónicos y sensores, permitirá el desarrollo de dispositivos aún más pequeños y ligeros. En la actualidad se investigan nuevas técnicas para mejorar la eficiencia energética de estos dispositivos, incluyendo el uso de energía recolectada a partir de fuentes ambientales como la radiofrecuencia [36].

Hoy en día es imprescindible que los ingenieros que diseñan los nanosistemas de comunicaciones cuenten con el conocimiento pertinente para poder manipular en forma diestra simuladores para aplicaciones en redes BAN. En ese caso, será imprescindible realizar tales simulaciones en herramientas estandarizadas.

2.1.7 Internet de las Bio-Nanocosas (Internet of BioNano Things, IoBNT)

El IoBNT visualiza un dominio de aplicación futuro en el cual las acciones de los nanosistemas que trabajan dentro de una nanored corporal puedan ser rastreadas y gestionadas de manera remota [37]. Una arquitectura genérica de IoBNT para la atención médica general puede brindar ayuda en el monitoreo de tejidos, órganos o incluso puede ayudar a detectar signos o síntomas que desencadenen el inicio de un ataque al corazón.

Con el uso de nanoredes se pueden también realizar acciones complejas dentro del cuerpo humano, como, por ejemplo: procesos con ingeniería de tejidos regenerativos a escala nanométrica o intracelular, la administración especializada de medicamentos, entre otros procedimientos terapéuticos [19, 38, 39]. Esto es factible en razón de que, las características biológicas de los tejidos u órganos que las nanoredes monitorean, pueden ser detectadas regularmente y las lecturas pueden ser enviadas a los Gateways principales de comunicación, para su posterior administración de la información [19, 38, 39].

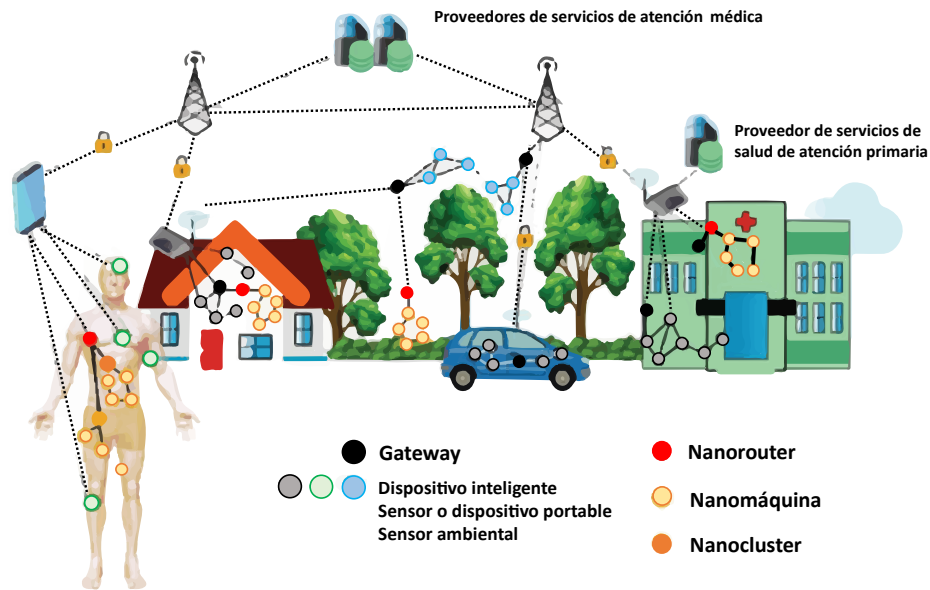


Figura 6. Arquitectura genérica de IoBNT para la atención médica [19].

IoBNT consta de una arquitectura de capas de red, con las siguientes funcionalidades en cada una de ellas.

- **Capa de Control de Acceso al Medio o Capa Física.** Las aplicaciones de salud requieren de tres componentes claves en esta capa: una capacidad de canal que garantice la entrega confiable de datos, un modelo de canal preciso en un medio de transmisión específico además de la caracterización pertinente de señales de ruido, y esquemas de codificación que sean eficientes en presencia de errores [38, 39].
- **Capa de Red.** Debido al desplazamiento molecular lento en el medio de comunicación se crea latencia, y en razón del posicionamiento aleatorio de las nanomáquinas, la capa de red debe ofrecer enrutamiento y múltiples saltos en la red. Como resultado, el enrutamiento oportuno basado en proximidad y la movilidad (direccionamiento) de dispositivos dentro del cuerpo pueden ser apropiados en esta capa de red [38, 39].
- **Capa de Transporte.** En razón de que el cuerpo se considera un entorno ruidoso para la transmisión de información, la capa de transporte mejora la confiabilidad mediante el uso generalizado de nanodispositivos aun con la misma funcionalidad y con la capacidad de reportar la misma información [38, 39].
- **Capa de Aplicación.** Las funciones de la capa aplicación se emplean para la regulación y monitoreo de parámetros médicos en tiempo real o aproximadamente real, de este tipo de procesos esta capa se debe encargar [38, 39].

2.1.8 Internet de las cosas Médicas (Internet of Medical Things, IoMT)

El objetivo principal de la nanomedicina es emplear conceptos, herramientas, tecnologías y métodos de nanotecnología para efectivizar los sistemas médicos y sistemas de atención médica. Por otro lado, la ingeniería de CM, una rama diferente de la nanotecnología, se centra en la creación de máquinas y dispositivos a escala nanométrica que pueden compartir información biológica [40, 41].

El IoMT se refiere a la interconexión de dispositivos médicos a través de Internet, permitiendo, la recopilación, transmisión y análisis de información referente a salud en tiempo real. Los dispositivos IoMT están equipados con sensores y tecnología de comunicación que les permite recopilar datos biométricos o ambientales relevantes para la salud del paciente [42].

La información referente al estado de salud de un individuo se transfiere a través de redes seguras a sistemas de almacenamiento y análisis, donde pueden ser procesados para proporcionar datos útiles para pacientes, médicos y proveedores de atención médica [43, 44]. El potencial de los sistemas médicos y de atención médica se incrementa al acoplar la idea de las CM en la nanomedicina, lo que permite la coordinación de operaciones y el intercambio de información entre numerosos equipos médicos y dispositivos nanomédicos [45, 46].

En cuanto a la nanotecnología y la entrega de atención médica, el concepto de Internet of Things (IoT) ha introducido conceptos subyacentes como el Internet of Nano Things (IoNT) [47, 48, 49], el IoBNT, y el Internet of Bio-NanoThings for Ambient Assisted Living (IoBNTAAL), con énfasis en el ámbito de la investigación y la industria.

Aunque los sistemas señalados funcionan en tiempo real en entidades biológicas como el cuerpo humano, esto implica que se requiere el empleo por tanto de estándares de comunicación correspondientes. Es preciso notar que esta etapa de funcionamiento necesita con anticipación procesos fundamentales de simulación y experimentación, por lo que en este trabajo de investigación se realizaron dos simulaciones relacionadas con la dinámica de fluidos usando la herramienta MolComML, la cual permite una interacción directa con procesos de experimentación; de esta manera, se podrá notar la importancia y validación de esta tesis en cuanto se refiere a la factibilidad de efectivizar el proceso comunicacional existente en los sistemas de transmisión de información biológica para aplicaciones en tiempo real.

2.1.9 Definición de vasos sanguíneos y propagación de Células Tumorales (CT)

Un vaso sanguíneo es un conducto tubular del sistema circulatorio que transporta la sangre desde el corazón hacia diferentes partes del cuerpo, o desde estas partes de regreso al corazón, permitiendo así el intercambio de nutrientes, oxígeno, y elementos presentes en el organismo, entre los cuales también se encuentran las CT [50].

Las CT experimentan transformaciones genéticas, así estas pueden llegar a ser benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas). Las CT malignas son capaces de invadir tejidos y propagarse a otras partes del cuerpo, principalmente a través de los vasos sanguíneos, desencadenando un proceso de propagación conocido como metástasis, lo que las hace particularmente peligrosas y difíciles de tratar [51, 52].

Es importante destacar que no todas las CT que ingresan al torrente sanguíneo sobreviven. Muchas mueren debido a las condiciones adversas del entorno circulatorio, como la falta de nutrientes y el estrés mecánico. Las CT que sobreviven en la circulación sanguínea tienden a adherirse a la pared interna de los vasos sanguíneos, especialmente en áreas de flujo sanguíneo lento [53, 54, 55].

2.1.10 Simuladores para CM

Existe una cantidad considerable de programas para la simulación de CM, que analizan sistemas de comunicación biológicos mediante la articulación multidisciplinaria de ciencias médicas con las ingenierías informáticas y de telecomunicaciones, confluyendo en plataformas a disposición de investigadores en todo el mundo [56]. En la Tabla 1, se observa la comparación de varios simuladores comúnmente usados y que se encuentran disponibles actualmente para simulaciones en este ámbito.

Tabla 1. Comparación de simuladores para CM [56].

Simulador	BiNS2	N3Sim	NS-2/NS-3	BNSim	NCSim
Licencia	Abierta	Abierta	Abierta	Abierta	Abierta
Propósito	CM basado en difusión.	CM basado en difusión.	Simulador de nanoredes.	Simulador de múltiples subprocesos para redes bacterianas.	CM en bacterias.
Interfaz de Usuario	Línea de comandos.	Línea de comandos.	Línea de comandos y herramientas de animación.	Línea de comandos.	Línea de comandos.
Implementación	Java	Java	C++/Python	Java	C++ multiproceso, Python
Despliegue	Tanto una máquina como un grupo.	Sólo una nanomáquina.	Sólo una nanomáquina.	Sólo una nanomáquina.	Cualquiera, punto a punto por defecto.

2.1.11 Simulador BiNS2 (Biological and NanoScale Communication Simulator v.2)

BiNS2 es un simulador multiproceso de sistemas de nanocomunicaciones moleculares [57]. Su desarrollo presenta una serie de herramientas para la creación de elementos y el modelamiento de entornos biológicos, cuenta con diferentes algoritmos para la gestión de colisiones de partículas, lo cual facilita el modelamiento para la propagación basada en difusión y de difusión en presencia de arrastre, en entornos cerrados y abiertos [13, 58]. A continuación, se numeran algunas de sus principales características y potenciales aplicaciones con este simulador:

- **Modelado de comunicaciones a escalas biológicas y nanométricas.** BiNS2 permite a los investigadores modelar la comunicación en sistemas biológicos que incluyen células y tejidos, así como de dispositivos a escala nanométrica, entre los cuales se cuentan los nanosensores y nanomáquinas. Además, se puede realizar la simulación de procesos de señalización celular e interacciones moleculares [57, 14, 59].
- **Investigación Interdisciplinaria.** BiNS2 facilita la colaboración entre diferentes disciplinas, como la biología, la ingeniería eléctrica, la informática, las telecomunicaciones y la nanotecnología. Permite también a los investigadores de diversos campos trabajar en equipo un mejor entendimiento de como los sistemas

biológicos y los dispositivos a escala nanométrica pueden comunicarse y cooperar de manera apropiada [57, 14, 59].

- **Aplicaciones Posibles.** BiNS2 tiene una amplia gama de aplicaciones en áreas como la medicina, la biotecnología, la salud, la ingeniería de tejidos, la robótica médica y la fabricación de dispositivos biomiméticos². Por ejemplo, puede utilizarse para diseñar nanosensores para la detección temprana de enfermedades, desarrollar nanorobots para la entrega de medicamentos específicos, o modelar sistemas de comunicación entre células para comprender mejor los procesos biológicos [57, 14, 59].

2.1.12 Definición de lenguaje de marcado extensible (Extensible Markup Language, XML)

XML es un lenguaje de marcado diseñado para almacenar y transportar datos de manera legible tanto para humanos como para computadores. Se usa ampliamente en el intercambio de datos entre sistemas heterogéneos y como formato de almacenamiento de información, los lenguajes de marcado proporcionan un mecanismo de estructuración para la representación de información, lo cual es fundamental en diversos contextos que van desde el desarrollo web hasta la creación de documentos científicos y técnicos [60].

Dentro de sus principales características se pueden señalar, la definición de conjuntos de etiquetas personalizadas para representar datos de manera estructurada, su sintaxis es legible y comprensible para humanos y también puede ser procesada y manipulada por software, los documentos de XML están organizados jerárquicamente en forma de árbol y constan de elementos y atributos que describen la estructura y significado de los datos, al estar compuestos por texto Unicode, los documentos XML son independientes de la plataforma en los que se ejecutan. [61, 62]

2.1.13 Herramienta de simulación MolComML

MolComML es una herramienta de simulación desarrollada para comunicaciones a nanoescala a nivel molecular, esta herramienta es un complemento del simulador BiNS2 y tiene la finalidad de ser eficaz para la repetibilidad de resultados de investigaciones debido a que su funcionamiento otorga compatibilidad, reproducibilidad e intercambio de información entre diferentes plataformas para contrastar y validar resultados de experimentos de laboratorios [14].

² Biomiméticos: son productos, sistemas o procesos que imitan o se inspiran en la naturaleza para resolver problemas humanos o mejorar la eficiencia de tecnologías existentes [70].

Este software es compatible con otros simuladores³ y brinda la convergencia entre el análisis numérico y la síntesis experimental a través de un lenguaje de marcado, así se facilita la validación cruzada entre experimentación y resultados teóricos.

MolComML se despliega como un lenguaje basado en XML que reúne tanto el análisis numérico y la síntesis experimental garantizando flexibilidad [63]. Su diseño se orienta a la convergencia de todos los campos de investigación a través de la integración de plataformas y de ofrecer interoperabilidad para representar elementos, interacciones, configuración, resultados de experimentos y simulaciones en el campo de las CM [64].

En cuanto a los lineamientos de MolComML para analizar sistemas de CM, se tienen [14]:

- 1 Los distintos tipos de escenarios de CM se representan en todos los niveles de abstracción.
- 2 Se ejecutan ajustes en los diferentes formatos de archivos para evitar reescribir modelos y así permitir el uso de diversas herramientas de software.
- 3 Se garantiza la conservación de modelos independientemente del software que se emplee.
- 4 Se establece como un lenguaje para el análisis de escenarios de CM a través de herramientas de software para sintetizar resultados experimentales.
- 5 Cuenta con disponibilidad para la utilización de entornos de software habilitando el acceso a modelos.
- 6 Proporciona escalabilidad en el lenguaje de marcado.
- 7 En razón de la constante evolución que se produce en el estudio de los sistemas de CM, se requiere de actualizaciones constantes para poder integrar nuevas definiciones y modelos nuevos.

2.2 Estado del arte

Las CM constituyen el complejo lenguaje mediante el cual las células y sistemas biológicos intercambian información crítica para su funcionamiento y su supervivencia [1, 65]. Las CM no solo se consideran la base de la vida a nivel celular, sino que también representan un campo en constante expansión que promete revolucionar la forma en que abordamos la medicina, la ingeniería y la comprensión misma de la naturaleza molecular de la vida [46]. El espectro de aplicaciones tecnológicas derivadas de las CM ha proporcionado un crecimiento exponencial de las mismas, aperturando nuevas posibilidades en campos tan diversos como la nanotecnología, la bioingeniería y la medicina regenerativa.

A continuación, se especificarán algunos escenarios de análisis de los sistemas de CM. Así, L. Felicetti ha desarrollado una plataforma de simulación para CM, en la cual se han investigado parámetros de comunicación de la información en vasos sanguíneos. El impacto

3 La información detallada de este aspecto se encuentra en: <http://conan.diei.unipg.it/lab/index.php/research/nanonetworks#%22>

científico del mencionado artículo es tal, que genera una doble contribución ya que proporciona una descripción detallada del simulador desde el punto de la ingeniería de software y por otro lado el análisis específico del proceso de comunicación detallado que tiene lugar en los vasos sanguíneos [15].

L. Felicetti, ha realizado una simulación en BiNS2, para efectuar experimentos con nanomáquinas en un entorno realista, cuyo tiempo de simulación se establece en minutos. La convergencia de la nanotecnología y de las CM ha permitido avances significativos en el diseño y la fabricación de dispositivos a escala nanométrica [66].

En otro ámbito, sensores y dispositivos basados en nanocomunicaciones posibilita una detección precisa y selectiva de moléculas específicas. Estos sistemas son esenciales en aplicaciones que van desde la parte médica fundamental (para monitorear a pacientes con enfermedades complejas, y de esta forma se previene situaciones de criticidad), hasta ciertas áreas como seguridad militar, agroindustria, ciencias computacionales y de networking, textiles inteligentes, etcétera [19].

Teniendo en cuenta los antecedentes referidos, S. S. Somathilaka abordó el impacto de la Amplificación Cooperativa (CA) en la Interferencia entre Símbolos (ISI) en Redes de Comunicación Bacteriana (BCN) con rutas redundantes, usando las teorías comunicacionales propias de los sistemas de transmisión convencionales y de las TIC; este análisis de CM describía el flujo de información en un sistema de transmisión en cascada y paralelo con diversas moléculas como señales de información. En razón de que la comunicación bacteriana es cooperativa logró obtener un mejor rendimiento de la nanored cuando se incrementó el número de transeptores⁴ presentes en el sistema de transmisión [67].

Adicionalmente, las CM han establecido grandes avances en la medicina regenerativa y en el tratamiento de lesiones crónicas, en consecuencia, la regeneración de tejidos deteriorados es factible gracias a la capacidad para manipular moléculas señalizadoras específicas que aportan con una función fisiológica determinada. Por otra parte, la ingeniería biomédica se encuentra en auge debido al potencial para contrarrestar enfermedades como el Alzheimer, causada por problemas en las CM o de células, que, desde el punto de vista de los sistemas de comunicación, es el resultado de errores en la emisión, propagación, recepción y procesamiento de moléculas de información. Y. Bayraktar propuso un modelo de CM con la finalidad de usarse en el tratamiento y/o diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer empleando redes neuronales como base para especificar los resultados obtenidos [45].

Concomitantemente con lo anteriormente expuesto, las CM son fundamentales en el diseño de sistemas de bioingeniería avanzados para la utilización de sus principios en la creación

⁴ Transeptores: en CM, son nanomáquinas que poseen la capacidad para transmitir y recibir señales de manera simultánea y coordinada con otros transeptores aledaños. Con esta capacidad las nanomáquinas logran una comunicación eficiente y confiable, en especial dentro de entornos en donde las señales pueden ser débiles o interferidas [67].

de circuitos biológicos sintéticos y de redes de señalización personalizadas que permiten la manipulación y optimización de procesos biológicos complejos.

L. Felicetti diseñó un protocolo de comunicación para nanomáquinas biológicas (bio-nanomáquinas), el cual emula las funciones de TCP (Transmission Control Protocol), para lograr una comunicación bidireccional (con acuses de recibo). En este entorno el receptor emite señales de retroalimentación como mecanismo para evitar la congestión en el receptor, modificando la tasa de transmisión [59].

La regulación de la información recibida en el extremo destino en CM es necesaria en razón de que la propagación de información en el canal de transmisión es de baja velocidad (generalmente); en estas circunstancias propender a determinar mecanismos de acuse de recibo tornaría caótico el canal de propagación, teniendo en cuenta además que, en los canales de CM se produce ruido físico, ruido por presencia de moléculas adicionales en el propio canal, y también reacciones bioquímicas indeseadas entre moléculas [59].

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.

3.1 Tipo de investigación

En el caso de esta tesis, el tipo de investigación que se utilizó es explorativa, la cual posibilitó el conocimiento de conceptos que fundamentan la temática de estudio. Por tanto, se realizó la revisión bibliográfica pertinente para el soporte conceptual de las CM y de la herramienta de simulación MolComML, que permitió el análisis de dos sistemas de CM; estos son, la transmisión, propagación por difusión y recepción molecular; en tanto, el segundo sistema de CM considerado es la propagación de células malignas en vasos sanguíneos.

3.2 Métodos de investigación

3.2.1 Método descriptivo

El método descriptivo factibiliza la representación y caracterización de los sistemas de CM en análisis. De manera específica, con este método se logró:

Detallar los resultados de las simulaciones de CM para la transferencia de información biológica en entornos regidos por difusión y para la propagación de CT en vasos sanguíneos.

3.2.2 Método analítico

Este método de investigación consiste en descomponer el objeto de estudio en sus partes fundamentales para poder analizar y establecer la evaluación pertinente de los resultados obtenidos. Mediante este método de investigación se pudo realizar:

La interpretación y análisis de las CM en entornos de difusión y de células de información maligna en vasos sanguíneos.

3.3 Fuentes de recolección de datos

La recopilación de datos se ha enfocado en fuentes científicas de información, denominadas primarias y secundarias. Tales fuentes proveen un soporte teórico para el desarrollo de esta tesis porque establecen investigaciones previas relacionadas con este proyecto académico. Este proceso de fundamentación teórica se ha efectuado a través de la técnica de observación; esta técnica se basa en un conjunto de reglas diseñadas para evaluar un fenómeno específico, permitiendo un análisis sistemático y preciso de los objetivos planteadas en esta investigación.

Por otra parte, también se ha realizado la fundamentación teórica a través de libros, artículos científicos o reportes de repositorios de universidades nacionales e internacionales, así como también revistas de alto impacto en relación a este tema de investigación.

3.4 Población y muestra

3.4.1 Población

La población fue definida por la información obtenida respecto al rendimiento de las comunicaciones biológicas simuladas a través de los dos escenarios de CM descritos en forma previa. Además, se ha tomado en cuenta la caracterización de los parámetros de simulación en cada uno de los casos moleculares planteados, entre estos parámetros se tiene: distancia de transmisión, número de moléculas liberadas, radio de CT, distancia entre CT y CTCRx (Receptores de células tumorales).

3.4.2 Muestra

Se estableció una muestra determinística compuesta por 30 simulaciones en cada caso de estudio. Esta cantidad se limitó debido a las exigencias computacionales necesarias para ejecutar cada simulación; para el primer escenario de simulación, se obtuvieron un total de 180 muestras, mientras que para el segundo escenario se generaron 120 muestras.

3.5 Operacionalización de las variables

Tabla 2. Operacionalización de las variables para el primer escenario de simulación: transmisión de información molecular mediante propagación por difusión.

	Variables	Concepto	Indicadores	Instrumentos
Independiente	Distancia entre Tx y Rx.	Se refiere a aquellos parámetros configurables, previo a la simulación.	Distancia en μm .	Fundamentación teórica. Herramienta de simulación BiNS2; MolComML.
	Número de moléculas liberadas.		Número entero.	
Dependiente	Número de moléculas recibidas.	Son los valores obtenidos en la comunicación a través de la simulación.	Número entero.	Observación directa de los resultados de simulación.

Tabla 3. Operacionalización de las variables para el segundo escenario de simulación: propagación de células tumorales en vasos sanguíneos.

	Variables	Concepto	Indicadores	Instrumentos
Independiente	Radio de CT.	Se refiere a aquellos parámetros configurables, previo a la simulación.	Radio en μm .	Fundamentación teórica.
	Distancia entre CT y CTRx.		Distancia en mm.	Herramienta de simulación BiNS2; MolComML.
Dependiente	Tiempo que tardan las CT en recorrer el vaso sanguíneo hasta CTRx.	Son los valores obtenidos en la comunicación a través de la simulación.	Tiempo medido en ms.	Observación directa de los resultados de simulación.

3.6 Procesamiento y análisis

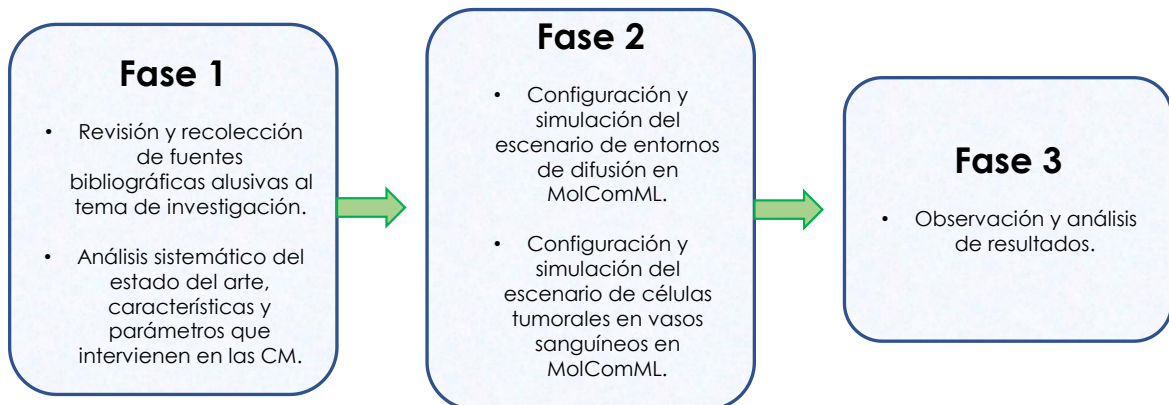


Figura 7. Diagrama de procesamiento y análisis de resultados.

3.6.1 Descripción del procesamiento y análisis por fases

Con la finalidad de poder llevar a cabo el correcto desarrollo de este proyecto de tesis y para cumplir cada objetivo planteado, se subdividió el procesamiento y análisis del tema de investigación en tres fases que a continuación se detallan:

- **Fase 1:** Comprendió el planteamiento del primer objetivo específico.
 - Revisión y recolección de fuentes bibliográficas alusivas al tema de investigación.
 - Análisis sistemático del estado del arte, características y parámetros que intervienen en las CM.

- **Fase 2:** Procuró dar cumplimiento al segundo objetivo específico.
 - Recopilación de información sobre herramientas de simulación a nivel nano.
 - Configuración y simulación del escenario uno, entornos de difusión en MolComML.
 - Configuración y simulación del escenario dos, detección de CT en vasos sanguíneos en MolComML.

- **Fase 3:** En esta fase, se ejecutaron las acciones que se describen a continuación para poder cumplir el objetivo tres:
 - Se realizó el análisis pertinente de los resultados de cada caso de estudio.
 - Se obtuvieron las conclusiones de este trabajo de investigación.

3.7 Descripción de configuración y desarrollo de escenarios de estudio

Como se ha mencionado previamente la herramienta de simulación para los sistemas de CM propuestos, es MolComML, que esta implementada a su vez en el simulador BiNS2. En esta sección se detallan las configuraciones y parámetros utilizados para cada caso de estudio.

3.7.1 Instalación de MolComML en IDE mediante configuración y el acceso correspondiente a bases de datos

Previo al proceso de simulación propiamente se requiere la instalación de cada uno de los paquetes, métodos, clases y archivos correspondientes del simulador BiNS2, disponibles en [68], para usarlos en el ambiente de programación IDE. En esta tesis se ha empleado el software Apache NetBeans versión 15 y como base de datos para el almacenamiento de resultados se han usado las herramientas XAMPP y phpMyAdmin (administrador de base de datos).

La Figura 8 muestra la instalación del simulador BiNS2 y la herramienta MolComML integrada dentro del IDE, así como un fragmento de la clase principal que inicializa el proceso de simulación. Una vez implementado el simulador dentro del IDE. Además, se debe configurar el archivo XML para el arranque del simulador y el acceso pertinente a las bases de datos. En el archivo en mención se encuentra una sección denominada <Database>, la cual contiene cada uno de los atributos que otorgan el acceso a una base de datos local (en cada simulación se inicializa una base de datos); en la Figura 9 se observa un fragmento de la configuración para acceder a la base de datos.

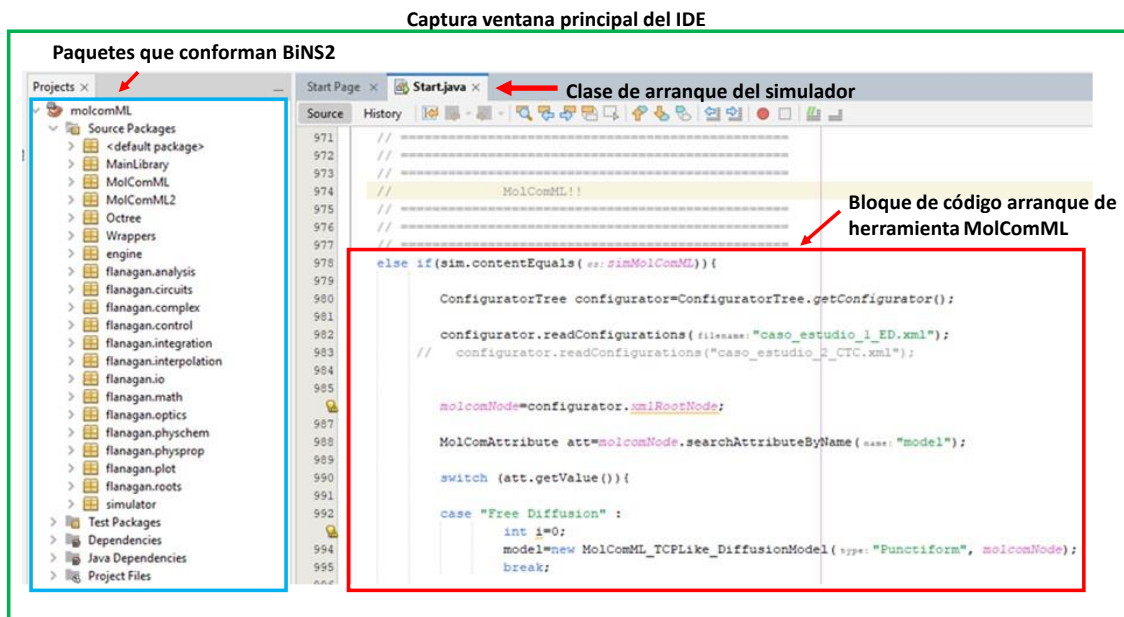


Figura 8. Simulador BiNS2 y herramienta MolComML dentro del IDE.

```

<Database>
  <address>localhost</address>
  <port>3306</port>
  <db>nanonetworksctc</db>
  <db-backup>nano_saved</db-backup>
  <disaster-recovery-db>http://ghost-nanonetworks.rhcloud.com/store.php</disaster-
  <keep-alive-db>720</keep-alive-db> <!-- 720 = 12 hours --> <!-- minutes -->
  <user>root</user>
  <password>xxx</password> <!-- -->
  <storingFactorTime>5</storingFactorTime> <!-- 5. Multiplies the <exportTime> of
</Database>

```

Figura 9. Configuración XML del acceso a la base de datos local.

En la configuración detallada en la Figura 9 se especifican cada atributo y el rol que cumplen estos, lo que permite el acceso a las bases de datos. En la figura en mención, los atributos se describen de la siguiente manera:

- **<address>**. Este atributo referencia la dirección a donde se redirige la información resultante de cada simulación. El valor de 127.0.0.0 es un ejemplo de este tipo de direccionamiento, otra opción se establece con la dirección de localhost (como se ilustra en la figura anterior).
- **<port>**. Es el puerto por el que se accede al servicio de la base de datos (puerto que está numerado con el valor de 3306, como se ilustra en la figura anterior).

- **<db>**. Es el nombre explícito de la base de datos a la que se accederá. En esta tesis se usaron tres bases de datos⁵.
- **<db-backup>** y **<disaster-recovery-db>**. Son atributos de respaldo en el caso de que la conexión o el acceso a la base de datos principal se interrumpa en el proceso de simulación.
- **<user>** y **<password>**. Son las credenciales personales de acceso al servidor y base de datos. Estos parámetros se tienen que configurar y definir para posibilitar la simulación, sin estos dos parámetros el simulador no arrancará.

Posteriormente es imprescindible también configurar los archivos XML pertinentes a cada caso de estudio, mismos que proporcionarán la información necesaria al simulador para la caracterización y los elementos correspondientes involucrados en cada ambiente de simulación. A continuación, se describen las etiquetas de los segmentos de código que deben ser particularizados en el archivo de configuración:

- **<listOfConfigurationParameter>**. Sirve para definir cada parámetro de variación o de valor constante que intervendrá en la simulación.
- **<listOfUnit>**. Lista e indica cada unidad de medición para cada parámetro de valor variable o constante, especificado con anterioridad, y además la escala dimensional en la que operará cada unidad de medición; por ejemplo, para señalar la unidad nanómetro (nm) cuya escala numérica es 1×10^{-9} , en XML se define como (-9).
- **<listOfNetworkElement>**. Registra cada elemento que intervendrá en la simulación y cada una de sus características (como se ilustra en el ejemplo de la Figura 11).
- **<listOfProtocolStack>**. Establece la pila de protocolos de comunicación con los que interactúan los elementos de la topología de red a simular, así como el tipo de modulación que se utilizará.
- **<listOfInteractionRule>**. La especificación de reglas de interacción o comportamiento entre elementos de la simulación, tienen lugar en este segmento de programación. Entre estas interacciones se encuentran las colisiones moleculares, su absorción, rebote, fusión, etcétera.
- **<networkTopology>**. Dentro de topología de red se indica cómo está conformado el entorno de propagación molecular, la posición y dirección de movimiento de cada elemento, y su inicialización en la simulación.

⁵ Aunque en los párrafos precedentes se indicó que en cada simulación se trabaja con una base de datos, aquí se hace referencia a tres bases, en razón de que en el primer escenario de simulación se transmiten 500 y 1000 moléculas respectivamente, lo cual genera un total de tres bases de datos.

3.7.2 Escenario de simulación uno: entornos de difusión molecular

En el contexto de CM, un entorno de difusión se refiere al medio en el cual las moléculas se desplazan y se comunican a través de sistemas biológicos (de origen natural) o artificiales (cuyo origen se da por construcción). Estos entornos desempeñan un papel crucial en la transmisión de señales entre células, siendo el proceso de propagación por difusión el movimiento aleatorio de moléculas en dicho entorno [19].

En el primer escenario de simulación, se configuró un canal de transmisión molecular, también referido como entorno Browniano libre, asegurando un ambiente exento de obstáculos e interferencias externas que puedan afectar el movimiento de las moléculas.

La propagación en tal entorno se realiza desde el extremo de emisión molecular, a través de la nanomáquina transmisora identificada como Tx. Consecuentemente, en el extremo destino de la comunicación, la nanomáquina receptora se identifica como Rx. La forma geométrica de las nanomáquinas es esférica.

Para el establecimiento de la comunicación entre tales nanomáquinas, se emplea una conexión punto a punto, y el tipo de modulación corresponde a OOK. Para representar el bit-1 se usaron 500 y 1000 moléculas en dos simulaciones respectivamente; en tanto que para representar el bit-0 no se transfiere ninguna molécula. La Figura 10 denota las características de comunicación de este enlace.

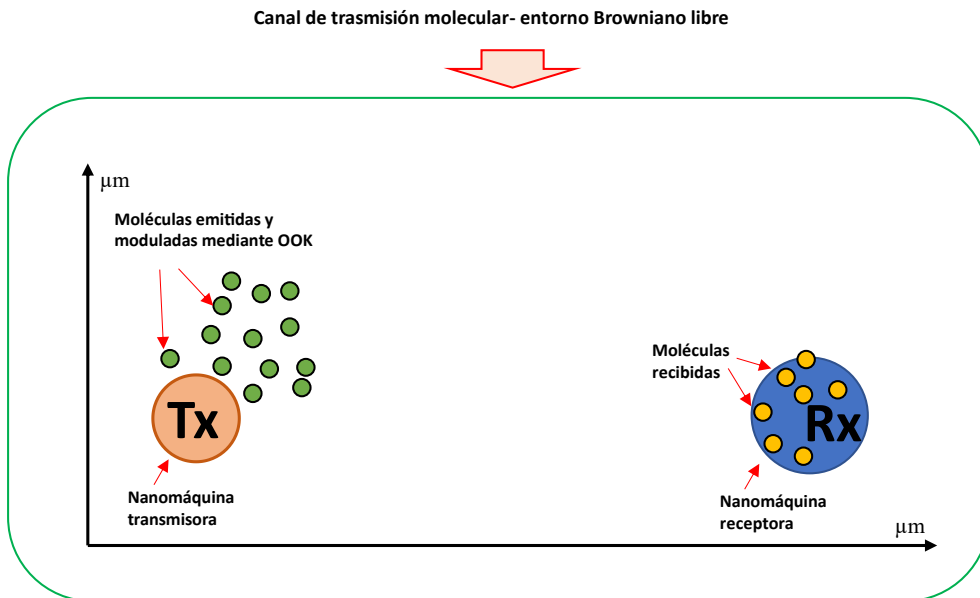


Figura 10. Sistema de CM para representar el escenario uno: entorno de difusión.

En la Figura 11 se presenta un fragmento de código para la configuración de los extremos de comunicación, es decir, para las nanomáquinas Tx y Rx. En la figura en mención, se

pueden notar de forma clara atributos inherentes a cada elemento comunicacional, esto es, tipo, nombre, radio, masa, etcétera.

```

<listOfNetworkElement>
<!-- The <param> tag is a custom tag that can be used to define specific parameters. -->
<networkElement id="NE01" name="TX_node" type="transmitter">
  <shape id="SH001" type="sphere" />
  <motion refID="" name="none" />

  <child id="NE01-1" childOf="NE01" name="TX_Punctiform" >
    <size refShape="SH001" name="radius" refUnit="U05" unit="nm" value="50" />
    <mass value="0" refUnit="U07" unit="pg" />
    <timeToLive value="10" refUnit="UD03" unit="hour" />
    <interface refID="CI01-01" type="TX_FullSurface" value="1" />
  </child>
</networkElement>

<networkElement id="NE02" name="RX_Node" type="receiver">
  <shape id="SH001" type="sphere" />
  <motion refID="" name="none" />

  <child id="NE02-1" childOf="NE02" name="RX" >
    <size refShape="SH001" name="radius" refUnit="U05" unit="nm" value="5000" />
    <mass value="100" refUnit="U07" unit="pg" />
    <timeToLive value="10" refUnit="UD03" unit="hour" />
    <interface refID="CI01-02" type="RX_FullSurface" value="1" />
  </child>
</networkElement>

```

Figura 11. Configuración de los elementos Tx y Rx dentro del entorno de propagación.

Posteriormente, una vez efectuada la configuración pertinente en el archivo XML, se puede iniciar la simulación en el escenario propuesto. La ejecución de la simulación propiamente utiliza los parámetros que se indican en la Tabla 4. El objetivo de la simulación (en base a 500 y 1000 moléculas respectivamente) es determinar la cantidad de moléculas que una vez enviadas desde la nanomáquina Tx arriban a Rx.

Tabla 4. Parámetros que intervienen en la comunicación para el primer escenario y sus dimensiones correspondientes.

Parámetro	ID en XML	Valor	Unidad
Radio de Tx.	Tx_node, radius	50	nm
Radio de Rx	Rx_node, radius	5	µm
Radio de moléculas	Carrier, radius	1.75	nm
Distancia entre Tx y Rx	coords, array (x=0; y=0; z=0) “transmitter” “receiver”	x= (2.5, 5, 7,5) y= 0 z=0	µm
Cantidad de moléculas	burst value	500	U
Cantidad de moléculas		1000	U

3.7.3 Escenario de simulación dos: detección de CT en vasos sanguíneos

Para el segundo caso de análisis, se han tomado en cuenta los estudios realizados por D. Haber [54] y K. Phillip [55], de los cuales se extrajeron los parámetros esenciales que permiten realizar una simulación lo más cercana posible a la realidad. Es así como se ha considerado tomar una sección de vaso sanguíneo de 6 mm de longitud y de radio 30 μm . En este entorno se ha depositado una célula tumoral y un receptor pasivo (cuya posición es constante) también de CT. Adicionalmente, este escenario de simulación ha requerido de otros elementos biológicos entre los que se encuentran glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Para esta nueva simulación, es imprescindible considerar ciertas características especificadas en investigaciones previas [54] y [55], como son:

- La concentración de glóbulos rojos es mayor en el eje central del vaso sanguíneo.
- En el eje del vaso sanguíneo, la velocidad de propagación es mayor.
- Si la sección del vaso sanguíneo está ubicada a una mayor distancia del tumor, la probabilidad de encontrar CT es menor. Por esta razón, en la simulación se ha optado por colocar una única célula en la sección del vaso.
- Se debe emplear receptores pasivos, para no afectar el movimiento de los distintos tipos de células presentes en el entorno de propagación.

La Figura 12 presenta el esquema para la simulación del segundo escenario planteado. En figura se identifican los elementos y consideraciones mencionadas en el párrafo anterior.

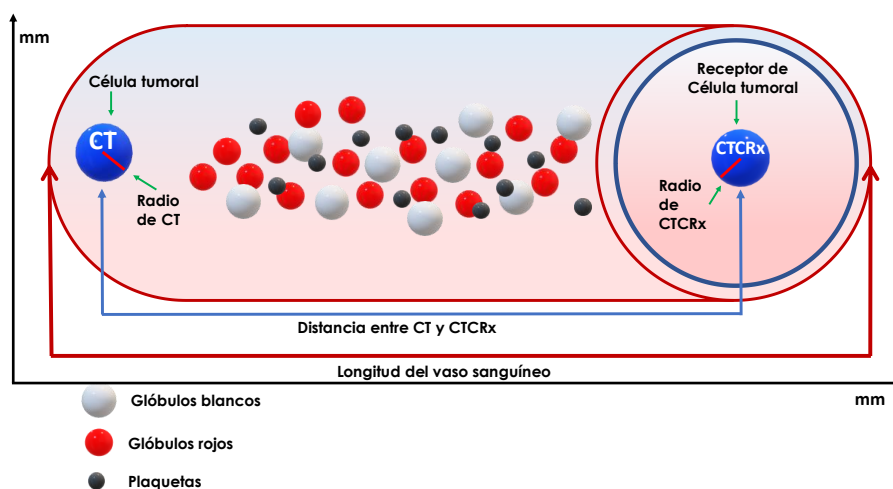


Figura 12. Sistema de CM para representar el escenario dos: detección de CT en vasos sanguíneos.

La Tabla 5 pone de manifiesto la información de la configuración para glóbulos rojos, blancos y plaquetas presentes en el vaso sanguíneo.

Tabla 5. Información para la configuración de glóbulos rojos, blancos y plaquetas.

Elemento	Parámetro	ID XML	Valor	Unidad
Glóbulos rojos	Concentración	RBC concentration	$5 \cdot 10^6$	U/mm ³
	Radio	RBC, radius	2.9	μm
Glóbulos blancos	Concentración	WBC concentration	$7.5 \cdot 10^3$	U/mm ³
	Radio	WBC, radius	3.8	μm
Plaquetas	Concentración	PLA concentration	$2.5 \cdot 10^5$	U/mm ³
	Radio	PLA, radius	1	μm

En la Tabla 6 se establece la información para la configuración y dimensionamiento de la sección del vaso sanguíneo, de CT y de CTCRx.

Tabla 6. Parámetros de configuración de un vaso sanguíneo, CT y CTCRx.

Parámetros del vaso sanguíneo, CT y CTCRx			
Parámetro	ID XML	Valor	Unidad
Radio del vaso sanguíneo	radius tube	30	μm
Longitud de la sección del vaso	length tube	6	mm
Radio de CTCRx	Radius CTC counter	5	μm
Radio de CT	Radius CTC	5/ 2,5	μm
Distancia entre CT y CTCRx	CTC	6/ 3	mm

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez identificados y determinados los parámetros y variables actuantes en los sistemas de CM planteados, se inició cada simulación y el respectivo análisis de los resultados que se obtuvieron.

En este capítulo, se presentan los resultados de las simulaciones en BiNS2 y la herramienta MolComML. Además, tal como fue definido en el ítem 3.5 del capítulo anterior, el análisis de estos resultados se establece mediante observación directa, por tal razón, se empleó un programa estadístico para la esquematización de la información en forma gráfica.

4.1 Resultados del escenario de simulación uno: entornos de difusión molecular

Para la obtención de resultados concernientes a este caso de estudio, se establecieron tres distancias entre Tx y Rx: 2.5 μm , 5 μm y 7.5 μm . Es importante señalar que para el análisis correspondiente se generó una población de 30 simulaciones para cada distancia, y la cantidad de moléculas que el transmisor libera en el canal de propagación fueron 500 moléculas para una simulación, y en otra simulación se utilizaron 1000 moléculas. El total de muestras poblacionales fue 180 (Anexo 4 a) y 4 b)).

Análisis estadístico de resultados: efecto de la distancia de separación entre las nanomáquinas y la cantidad de moléculas emitidas por Tx; en el número de moléculas captadas por Rx

En este caso de análisis al contar con dos variables o factores que podrían ser determinantes en los resultados, se optó por realizar un análisis estadístico factorial o también conocido como análisis de varianzas de dos factores (ANOVA de dos factores). En esta prueba es posible evaluar los efectos o incidencias de cada variable o factor en los valores de los resultados; y al mismo tiempo realiza una evaluación de existencia de una interacción conjunta de estos dos factores que afecte los resultados evaluados.

En ese sentido se definieron las siguientes hipótesis nulas (H_0) e hipótesis alternativas (H_1).

H_0 :

- Las medias del número de moléculas recibidas, son iguales en relación a la distancia a la que se encuentran separadas las nanomáquinas Tx y Rx.
- Las medias del número de moléculas recibidas, son iguales en relación a la cantidad de moléculas emitidas por Tx.
- No existe interacción entre la distancia de separación y la cantidad de moléculas emitidas por Tx.

H₁:

- Las medianas del número de moléculas recibidas, no son iguales (al menos un par) en relación a la distancia a las que se encuentran separadas las nanomáquinas Tx y Rx.
- Las medianas del número de moléculas recibidas, no son iguales (al menos un par) en relación a la cantidad de moléculas emitidas por Tx.
- Existe interacción entre la distancia de separación y la cantidad de moléculas emitidas por Tx.

Los resultados que se obtuvieron luego de realizar el análisis factorial y que se muestran en la Tabla 7, indicaron que se debía aceptar las hipótesis alternativas; pues los valores de significancia tanto para distancias, cantidad de moléculas transmitidas y la interacción entre ellas resultó ser $<0,001$. Con esto es posible corroborar la incidencia de los factores analizados y la existencia de una interacción entre ellos; en relación al número de moléculas que Rx capta en el punto destino de información.

Tabla 7. Resultados de prueba ANOVA de dos factores. Efecto de la distancia de separación y la cantidad de moléculas emitidas por Tx; en el número de moléculas captadas por Rx.

Variable dependiente: moléculas recibidas					
Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	4445375,400 ^a	5	889075,080	5941,098	<,001
Intersección	25551561,800	1	25551561,800	170744,111	<,001
Distancia	1775899,300	2	887949,650	5933,578	<,001
Moléculas transmitidas	2554695,200	1	2554695,200	17071,331	<,001
Distancia * mol transmitidas	114780,900	2	57390,450	383,502	<,001
Error	26038,800	174	149,648		
Total	30022976,000	180			
Total, corregido	4471414,200	179			

a. R al cuadrado = ,994 (R al cuadrado ajustada = ,994)

Por su parte la Tabla 8 indica los valores de las medias obtenidas en la interacción de los dos factores y la influencia de estos en la variable dependiente.

Tabla 8. Medias de la interacción de los dos factores y su influencia en la variable dependiente.

3. Distancia * moléculas transmitidas					
Variable dependiente: moléculas recibidas					
Distancia	Moléculas transmitidas	Media	Desv. Error	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
2,5 µm	500	348,167	2,233	343,759	352,575
	1000	639,133	2,233	634,725	643,541
5 µm	500	258,967	2,233	254,559	263,375
	1000	512,633	2,233	508,225	517,041
7,5 µm	500	165,767	2,233	161,359	170,175
	1000	335,933	2,233	331,525	340,341

La Figura 13 esquematiza en color violeta los resultados de las medias obtenidas de los valores de moléculas recibidas por Rx en relación a la distancia de separación entre las nanomáquinas cuando fueron emitidas 1000 moléculas desde Tx; mientras que en la referida figura en color celeste se muestra el gráfico de medias correspondiente a la distancia de separación entre las nanomáquinas cuando fueron emitidas 500 moléculas.

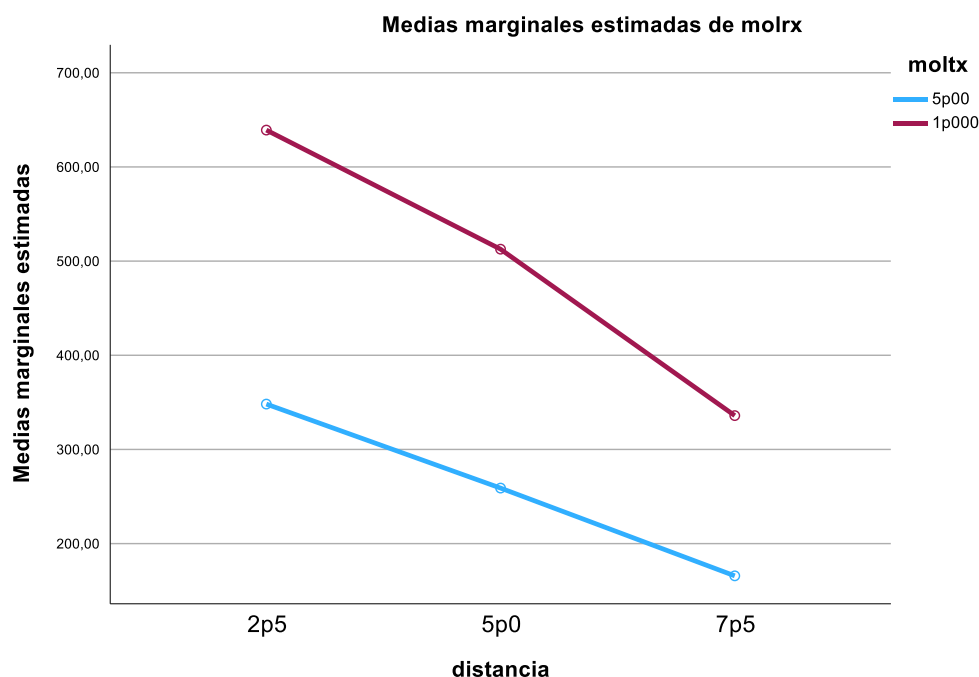


Figura 13. Gráfico de medias: efecto de la distancia y cantidad de moléculas enviadas; en el número de moléculas captadas por Rx.

Interpretación de resultados

Luego de haber aplicado los diferentes métodos y pruebas mencionadas en la sección previa, y de haber realizado el análisis estadístico de este caso de estudio, se afirma que en un sistema de comunicación biológico, concretamente, en un entorno de difusión molecular, la distancia de separación entre las nanomáquinas Tx y Rx, y la cantidad de moléculas enviadas generan un efecto significativo en el proceso de transferencia de información en el sistema, debido a que la cantidad de moléculas recibidas variará de forma inversamente proporcional a la distancia de separación entre el origen y destino molecular, es decir, si la distancia es mayor, el número de moléculas enviadas por Tx que arriban a Rx será menor; y que por el contrario, si la distancia de separación es menor, Rx captará un mayor número de moléculas.

Es posible afirmar que este comportamiento es análogo a la problemática que se presenta en los sistemas de comunicación convencionales, en los que la distancia que separa a los nodos de transmisión y recepción de información, afectará la comunicación efectiva de este sistema.

4.2 Resultados del escenario de simulación dos: detección de CT en vasos sanguíneos

Para este caso, se definieron 4 escenarios de simulación, en los que se emplearon distancias de separación entre CT y CTCRx correspondientes a 6mm y 3mm. Mientras que para el radio de CT se configuraron los valores de 5 μ m y 2.5 μ m, respectivamente. Con estas condiciones se ha realizado el análisis del tiempo en el que CT recorre el vaso sanguíneo hasta llegar a CTCRx.

Para el análisis de resultados, se estableció una población de 120 simulaciones, por lo que en cada proceso de simulación se produjeron 30 simulaciones (Anexo 5 a) y 5 b)).

Análisis de resultados: efecto de la distancia de separación entre CT y CTCRx, en el tiempo de detección

Para realizar la prueba de hipótesis, así como en el primer escenario de simulación, se utilizó el indicador “p-valor” = 0,05, el cual determina la aceptación o rechazo de según las siguientes condiciones:

Sí “p-valor” > 0,05 entonces se acepta H_0 .

Sí “p-valor” \leq 0,05 entonces se acepta H_1 .

En este caso de análisis se planteó la primera hipótesis en relación a la distribución estadística de los resultados obtenidos:

H_0 , los valores de tiempo hasta alcanzar el destino molecular presentan una distribución normal.

H₁, los valores de tiempo hasta alcanzar el destino molecular presentan una distribución no normal.

En la Tabla 9 se indican la prueba de normalidad para los valores de tiempo hasta alcanzar el destino molecular.

Tabla 9. Prueba de normalidad para los valores de tiempo de recorrido hasta alcanzar CTCRx en función de la distancia de separación entre origen y destino.

	Distancia	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
Tiempo	6mm	,118	60	,036	,958	60	,038
	3mm	,113	60	,054	,931	60	,002

a. Corrección de significación de Lilliefors

En razón de que se cuantificó un total de 60 muestras de valores de tiempo para cada distancia, se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Tal como se observa en la Tabla 11, y se obtuvieron dos valores de significancia en relación a las distancias de separación entre CT y CTCRx. A pesar de que los valores de significancia fueron diferentes, en ninguno de los casos resultaron mayores al “p-valor”, lo que indica que las muestras analizadas presentan una distribución no normal y se debe aplicar pruebas de hipótesis no paramétricas.

Teniendo en cuenta lo establecido en el párrafo anterior se han planteado las siguientes hipótesis:

H₀, las medianas de los valores de tiempos hasta alcanzar el destino molecular, son iguales en relación a la distancia de separación entre CT y CTCRx.

H₁, las medianas de los valores de tiempos hasta alcanzar el destino molecular, son diferentes en relación a la distancia de separación entre CT y CTCRx.

Luego de realizar el test, y de conseguir los resultados, que se establecen en las Tablas 10 y 11, se decidió aceptar H₁. Esta hipótesis determina una diferencia significativa en la distribución estadística de los resultados para los valores de tiempos que se obtuvieron en las simulaciones. Este hecho confirmó la incidencia de la distancia de separación entre CT de CTCRx en el tiempo que tardaron las CT en recorrer la sección de vaso sanguíneo hasta arribar a CTCRx.

Tabla 10. Prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Distancia - tiempo	Rangos positivos	120 ^b	60,50	7260,00
	Empates	0 ^c		
	Total	120		
a. Distancia < tiempo		b. Distancia > tiempo		c. Distancia = tiempo

Tabla 11. Resultados estadísticos del test de Wilcoxon.

	Distancia - tiempo
Z	-9,507 ^b
Sig. asin. (bilateral)	<,001
b. Se basa en rangos negativos.	

Esta situación también puede ser corroborada con el diagrama de cajas de la Figura 14, en la cual se puede notar que, para la distancia de 3 mm, la dispersión y distribución de los valores de tiempo es menor en relación a las obtenidas con la distancia de 6 mm.

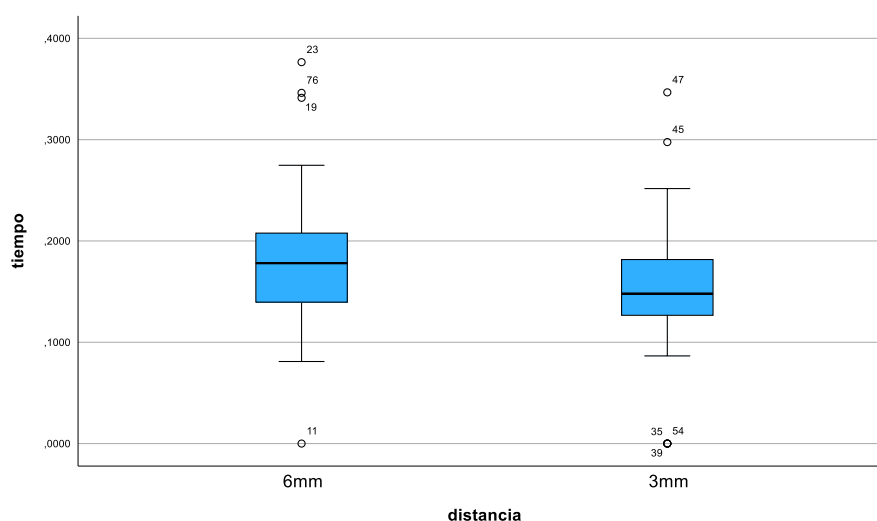


Figura 14. Diagrama de cajas, distribución de los valores de tiempo en relación a la distancia.

Por otra parte, en la Figura 14 se especifican también valores atípicos, los cuales se encuentran en la parte superior del diagrama de cajas, y representan valores de tiempo determinados en el proceso de recorrido hasta el receptor que están fuera del promedio numérico que se obtuvo en las simulaciones.

Además, en la Figura 14 se presentan también valores atípicos inferiores (que se encuentran en la parte inferior del diagrama de cajas) los que representan un tiempo nulo en las

simulaciones. Esto significa que la célula maligna regresa al punto del cual partió y determina el fin de la simulación.

Adicionalmente, en la Figura 15 se observa un corte transversal del vaso sanguíneo, y se muestran en diferentes colores las trayectorias o desplazamientos de las CT en diferentes simulaciones; por otra parte, las líneas discontinuas representan el radio externo del vaso sanguíneo, mientras que la circunferencia punteada indica el límite de la zona endotelial; en tanto, el círculo de color negro especifica las ubicaciones de CT y CTCRx.

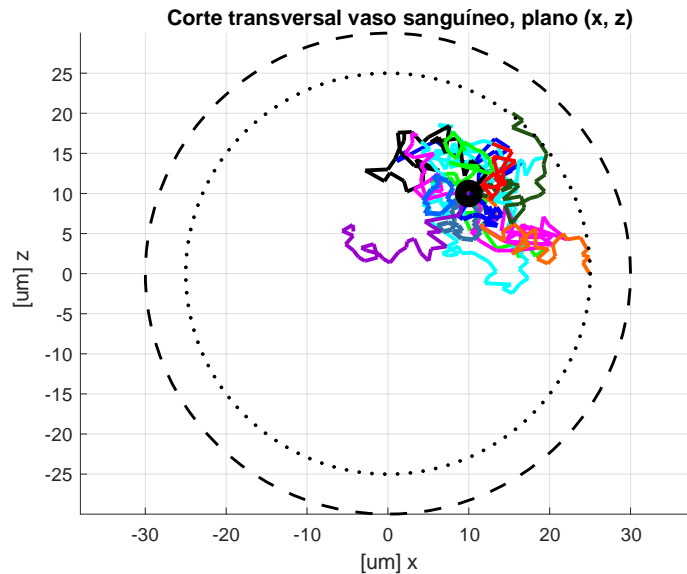


Figura 15. Simulaciones para la detección de CT, con corte transversal en la mitad del vaso, vista en el plano (x, z).

Al observar la Figura 15 se puede comprender la naturaleza de las diferencias entre valores de tiempo para la detección de CT. Esta situación generalmente es provocada por las colisiones que ocurren como consecuencia de la actividad celular dentro del vaso sanguíneo; debido a que en este entorno se encuentran además los glóbulos rojos, blancos y plaquetas; lo anterior produce que las CT se desplacen en forma aleatoria y no lineal.

Análisis de resultados: efecto del radio de CT en el valor del tiempo de su detección

Continuando con el paradigma de análisis previo, en este caso se obtuvieron valores de significancia distintos para las muestras de cada radio de CT; a pesar de que uno de tales valores fue superior al “p-valor” y sugería aceptar H_0 , el hecho de haber obtenido el otro valor menor al “p-valor”, esto indicó que la distribución estadística de los valores fue no normal (Tabla 12) y que se debe emplear una prueba de hipótesis no paramétrica.

Tabla 12. Prueba de normalidad para los valores del tiempo de recorrido en relación al radio de CT.

	Radio	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tiempo	5 μm	,096	60	,200*	,971	60	,163
	2p5 (2,5 μm)	,095	60	,200*	,919	60	<,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

En este caso se plantearon las siguientes hipótesis:

H₀, las medianas de los valores de tiempo hasta alcanzar el destino molecular, son iguales en relación al radio de CT.

H₁, las medianas de los valores de tiempo hasta alcanzar el destino molecular, son diferentes en relación al radio de CT.

Las Tablas 13 y 14 ponen en manifiesto la aplicación de la prueba estadística para este caso de análisis.

Tabla 13. Prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Radio - tiempo	Rangos negativos	0 ^a	,00	,00
	Rangos positivos	120 ^b	60,50	7260,00
	Empates	0 ^c		
	Total	120		

a. Radio < tiempo b. Radio > tiempo c. Radio = tiempo

Tabla 14. Resultados estadísticos del test de Wilcoxon.

	Radio - tiempo
Z	-9,507 ^b
Sig. asin. (bilateral)	<,001

b. Se basa en rangos negativos.

Luego de haber realizado la prueba de hipótesis no paramétrica de Wilcoxon y de obtener los resultados especificados en las Tablas 13 y 14, se determinó aceptar H₁, esto indica que el radio de las CT sí incide de manera directa en el comportamiento de estas células en el interior de los vasos sanguíneos, y produce diferencias en los valores de las medianas de tiempo resultantes en las simulaciones y su análisis correspondiente en SPSS.

En la Figura 16 se plasma el diagrama de cajas, en el que se verifica que cuando las CT tienen el valor radial de 2.5 μm , la distribución de los valores de tiempo de detección fue similar en promedio a aquella cuando el radio es 5 μm . Sin embargo, la dispersión de estos valores de tiempo es menor, lo que ratifica que el radio o tamaño de las CT influye directamente en los valores de tiempo que le toma a una célula maligna en recorrer el vaso sanguíneo hasta CTCRx.

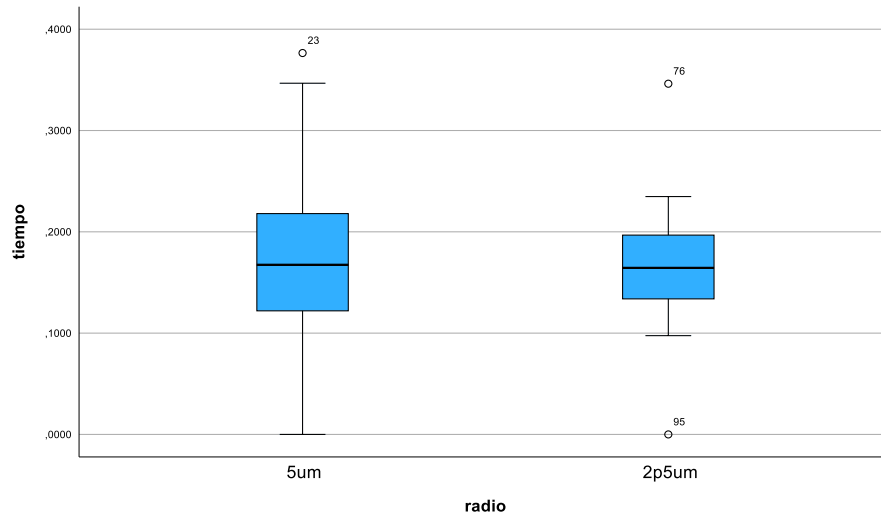


Figura 16. Diagrama de cajas para los valores de tiempo de recorrido en relación al radio de CT.

Interpretación de resultados

Posterior al análisis de resultados de este caso de simulación de CM, se puede confirmar que la detección de CT en vasos sanguíneos, depende primordialmente de la distancia de separación entre CT y CTCRx, y también del radio o tamaño de la célula maligna. Estos factores ejercen significativas variaciones en los valores de tiempo en que la célula tumoral alcanza a CTCRx.

Además, el análisis realizado permitió establecer la equivalencia de este escenario de simulación con sus contrapartes de comunicaciones tradicionales. Así la manera en que se desplazan las CT dentro del vaso sanguíneo se puede comparar con la propagación de ondas electromagnéticas en canales de transmisión no guiados, en los que la distancia del enlace y el radio del dispositivo radiante ejercen una influencia notable en la calidad de la onda recibida por la antena destino. Por otra parte, un enlace inalámbrico se deteriora drásticamente por la presencia de obstáculos en la trayectoria de haz de transmisión.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

En este trabajo de tesis, se ha llevado a cabo la simulación de dos escenarios de CM. Estos escenarios comprenden la difusión aleatoria de moléculas y la dispersión de células tumorales en vasos sanguíneos. A partir de los resultados obtenidos, se han extraído las siguientes conclusiones:

- Los resultados obtenidos en las simulaciones del escenario uno: entornos de difusión molecular, revelaron que tanto la distancia de separación entre las nanomáquinas Tx y Rx, así como la cantidad de moléculas transmitidas a través del canal de propagación, establecen un efecto significativo en el proceso de comunicación del sistema de CM. Además, se observó que cuando la distancia de separación es menor y cuando Tx libera una mayor cantidad de moléculas, Rx captura una mayor cantidad de moléculas.
- Con el análisis de los resultados del escenario de simulación dos: detección de CT en vasos sanguíneos, se concluye que la detección de células malignas en vasos sanguíneos depende primordialmente de la distancia de separación entre CT y CTCRx, y también depende del radio o tamaño de esta célula. Pues se evidenció que estos factores ejercen significativas variaciones en los valores de tiempo en que la célula tumoral alcanza a su destino comunicacional propagándose a través del vaso sanguíneo.
- Además de los parámetros configurados para la simulación del escenario dos, se identificó que la presencia de otros elementos propios del torrente sanguíneo, como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, produce una afectación en la trayectoria de las CT. En varias simulaciones, las colisiones entre las CT y estos elementos provocaron que la célula tumoral retrocediera a su punto de origen, lo que resultó en la detención de la simulación. Esta situación generó una detección nula de CT, que conlleva a un tiempo de detección 0.
- Finalmente, el comportamiento de los parámetros de comunicación, y las nanomáquinas involucradas en un enlace de CM tienen un comportamiento comparable con sus pares de telecomunicaciones, esto es, parámetro como la distancia, características del medio de propagación, elementos de reflexión o refracción en el haz de la señal de información, producen serias afectaciones en la calidad del enlace.

5.2 Recomendaciones

- Es importante contar con recursos computacionales adecuados, es decir de alta prestación en cuanto a software y hardware, de lo contrario la simulación de escenarios moleculares de comunicación podría durar tiempos de ejecución excesivamente prolongados, que pueden ir desde horas hasta días completos.
- Es recomendable contar la preparación suficiente en cuanto al manejo de programación como C++ y Java, y estructuras de archivos XML, pues una incorrecta configuración de la herramienta MolComML por no conocer ampliamente estos requerimientos, pueden conllevar a obtener resultados erróneos, además el simulador no podría generar resultados coherentes e incluso no podría ser usado.
- Se sugiere como continuación de este trabajo de tesis, el análisis de sistemas de CM en los que el medio de propagación se caracterice por valores del coeficiente de difusión pertinente al flujo sanguíneo.
- Como continuación de este trabajo, se sugiere la incorporación de un equipo multidisciplinario entre ingenieros en telecomunicaciones, biólogos y médicos. Esto para que las simulaciones se efectúen en condiciones lo más realistas posibles y que las aplicaciones obtenidas puedan ser de utilidad en casos de estudio médico.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Y. Cevallos, D. Inca, I. Santillán, C. Vacacela Gómez, T. Tene, A. Espinal, C. Téllez y N. Samaniego, *Comunicaciones Moleculares Un análisis desde el paradigma protocolario de IEEE*, CEDIA, 2023.
- [2] J. Simonjan, B. D. Unluturk y I. F. Akyildiz, «In-body bionanosensor localization for anomaly detection via inertial positioning and thz backscattering communication,» *IEEE Transactions on NanoBioscience*, vol. 21, n° 2, pp. 216-225, 2021.
- [3] A. Zadeh Shirazi, E. Fornaciari, M. D. McDonnell, M. Yaghoobi, Y. Cevallos, L. Tello-Oquendo, D. Inca y G. A. Gomez, «The application of deep convolutional neural networks to brain cancer images: a survey,» *Journal of personalized medicine*, vol. 10, n° 4, p. 224, 2020.
- [4] Y. Cevallos, T. Nakano, L. Tello-Oquendo, N. Chopra, A. Z. Shirazi, D. Inca y I. Santillán, «Theoretical Basis for Gene Expression Modeling Based on the IEEE 1906.1 Standard,» de *Bio-Inspired Information and Communications Technologies: 13th EAI International Conference, BICT 2021, Virtual Event, September 1--2, 2021, Proceedings 13*, Springer, 2021, pp. 145-162.
- [5] L. Felicetti, M. Femminella y G. Reali, «A molecular communications system for the detection of inflammatory levels related to COVID-19 disease,» *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications*, vol. 7, n° 3, pp. 165-174, 2021.
- [6] J. Calderón y E. Zúñiga, «Análisis e implementación en NS3 de un modelo de propagación difusivo para comunicaciones moleculares,» Universidad de Cuenca, 2021.
- [7] M. Kuscu, E. Dinc, B. A. Bilgin, H. Ramezani y O. B. Akan, «Transmitter and receiver architectures for molecular communications: A survey on physical design with modulation, coding, and detection techniques,» *Proceedings of the IEEE*, vol. 107, n° 7, pp. 1302-1341, 2019.
- [8] A. Rivera Gaibor y Y. Cevallos, «Simulación de nanosistemas de comunicaciones en NS3 en función a los componentes comunicacionales establecidos por el estándar IEEE 1906.1,» 2021.
- [9] M. Kuscu, E. Dinc, B. A. Bilgin, H. Ramezani y O. B. Akan, «Transmitter and receiver architectures for molecular communications: A survey on physical design with modulation, coding, and detection techniques,» *Proceedings of the IEEE*, vol. 107, n° 7, pp. 1302-1341, 2019.
- [10] I. F. Akyildiz, M. Pierobon y S. Balasubramaniam, «Moving forward with molecular communication: From theory to human health applications [point of view],» *Proceedings of the IEEE*, vol. 107, n° 5, pp. 858-865, 2019.
- [11] S. Sarkar, M. Z. Ali y S. Choubey, «Efficacy of information transmission in cellular communication,» *Physical Review Research*, vol. 5, n° 1, pp. 013-092, 2023.

- [12] M. Femminella y G. Reali, «Implementation issues of diffusion-based molecular communications receivers based on transcriptional elements,» *Digital Signal Processing*, vol. 124, pp. 103-160, 2022.
- [13] M. Femminella, G. Reali y A. V. Vasilakos, «A molecular communications model for drug delivery,» *IEEE transactions on nanobioscience*, vol. 14, n° 8, pp. 935-945, 2015.
- [14] L. Felicetti, S. S. Assaf, M. Femminella, G. Reali, E. Alarcon y J. Sole-Pareta, «The Molecular Communications Markup Language (MolComML),» *Nano communication networks*, vol. 16, pp. 12-25, 2018.
- [15] L. Felicetti, M. Femminella y G. Reali, «Simulation of molecular signaling in blood vessels,» *Nano Communication Networks*, vol. 4, n° 3, pp. 98-119, 2013.
- [16] Y. Cevallos, D. Inca, I. Santillán, C. Banchón, L. Tello-Oquendo, M. Guevara, N. Samaniego y H. Ruíz, Modelamiento comunicacional de la expresión genética y el transporte de proteínas mediante un sistema de transmisión digital extremo a extremo, CEDIA, 2022.
- [17] I. F. Akyildiz, F. Brunetti y C. Blázquez, «Nanonetworks: A new communication paradigm,» *Computer Networks*, vol. 52, n° 12, pp. 2260-2279, 2008.
- [18] B. Atakan y S. Galmes, «Effects of framing errors on the performance of molecular communications with memory,» *IEEE Access*, vol. 8, pp. 19970-19981, 2020.
- [19] Y. Cevallos, C. V. Gómez, L. Tello-Oquendo, T. Tene, D. Inca, I. Santillán, A. Espinal y N. Samaniego, *Molecular Communications: An Analysis from Networking Theories Perspective*, Springer Nature, 2023.
- [20] T. Nakano, M. J. Moore, F. A. V. Wei y J. Shuai, «Molecular communication and networking: Opportunities and challenges,» *IEEE transactions on nanobioscience*, vol. 11, n° 2, pp. 135-148, 2012.
- [21] T. Nakano, *Molecular communication*, Cambridge University Press, 2013.
- [22] S. S. Assaf, «Synthetic biology guidelines for diffusion based molecular communication,» Universitat Politècnica de Catalunya, Catalunya, 2019.
- [23] S. Abadal y I. F. Akyildiz, «Automata modeling of quorum sensing for nanocommunication networks,» *Elsevier*, vol. 2, n° 1, pp. 78-83, 2011.
- [24] T. Nakano, T. Suda, Y. Okaie, M. J. Moore y A. V. Vasilakos, «Molecular communication among biological nanomachines: A layered architecture and research issues,» *IEEE transactions on nanobioscience*, vol. 13, n° 3, pp. 169-197, 2014.
- [25] «Ieee recommended practice for nanoscale and molecular communication,» *IEEE Std 1906.1-2015*, pp. 1-64, 2016.
- [26] N. Farsad, H. B. Yilmaz, A. Eckford, C.-B. Chae y W. Guo, «A comprehensive survey of recent advancements in molecular communication,» *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, vol. 18, n° 3, pp. 1887-1919, 2016.
- [27] J. Suzuki, T. Nakano y M. J. Moore, *Modeling, methodologies and tools for molecular and nano-scale communications: modeling, methodologies and tools*, Springer, 2017.

- [28] T. Nakano, M. Moore, A. Enomoto y T. Suda, «Molecular communication technology as a biological ICT,» *Biological Functions for Information and Communication Technologies: Theory and Inspiration*, pp. 49-86, 2011.
- [29] W. Pan, X. Chen, X. Yang, N. Zhao, L. Meng y F. H. Shah, «A molecular communication platform based on body area nanonetwork,» *Nanomaterials*, vol. 12, n° 4, p. 722, 2022.
- [30] K. Hasan, K. Biswas, K. Ahmed, N. S. Nafi y M. S. Islam, «A comprehensive review of wireless body area network,» *Journal of Network and Computer Applications*, vol. 143, pp. 178-198, 2019.
- [31] A. V. Mary y S. Jerine, «Wireless body area network transmissions for iot-based healthcare network: a review,» de *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 983, IOP Publishing, 2020, pp. 012-017.
- [32] B. Abidi, A. Jilbab y E. H. Mohamed, «Wireless body area networks: a comprehensive survey,» *Journal of medical engineering & technology*, vol. 44, n° 3, pp. 97-107, 2020.
- [33] M. S. Hajar, M. O. Al-Kadri y H. K. Kalutarage, «A survey on wireless body area networks: Architecture, security challenges and research opportunities,» *Computers & Security*, vol. 104, pp. 102-211, 2021.
- [34] Q. Liu, K. G. Mkongwa y C. Zhang, «Performance issues in wireless body area networks for the healthcare application: a survey and future prospects,» *SN Applied Sciences*, vol. 3, pp. 1-19, 2021.
- [35] C. A. Tavera, J. H. Ortiz, O. I. Khalaf, D. F. Saavedra y T. H. H. Aldhyani, «Wearable Wireless Body Area Networks for medical applications,» *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2021, 2021.
- [36] C. A. Velecela y C. R. Peñafiel, «Sistema de Captación de Energía para las frecuencias ISM de 2.45 GHz y 5.8 GHz usando una antena multibanda.,» UNACH, Riobamba, 2023.
- [37] A. Galal y X. Hesselbach, «Nano-networks communication architecture: Modeling and functions,» *Nano Communication Networks*, vol. 17, pp. 45-62, 2018.
- [38] Y. Cevallos, L. Tello-Oquendo, D. Inca, D. Ghose, A. Z. Shirazi y G. A. Gomez, «Health applications based on molecular communications: a brief review,» de *2019 IEEE International Conference on E-health Networking, Application & Services (HealthCom)*, IEEE, 2019, pp. 1-6.
- [39] N. A. Ali y M. Abu-Elkheir, «Internet of nano-things healthcare applications: Requirements, opportunities, and challenges,» de *2015 IEEE 11th International Conference on Wireless and Mobile Computing, Networking and Communications (WiMob)*, IEEE, 2015, pp. 9-14.
- [40] U. Chude-Onokwo, R. Malekian y B. Maharaj, «Internet of things for advanced targeted nanomedical applications,» *Advanced Targeted Nanomedicine: A Communication Engineering Solution*, Springer, pp. 113-124, 2019.

- [41] X. Chen, M. Wen, F. Ji, Y. Huang, Y. Tang y A. W. Eckford, «Detection interval for diffusion molecular communication: How long is enough?,» *arXiv preprint arXiv:2204.08636*, 2022.
- [42] A. I. Awad, M. M. Fouda, M. M. Khashaba, E. R. Mohamed y K. M. Hosny, «Utilization of mobile edge computing on the Internet of Medical Things: A survey,» *ICT Express-Elsevier*, 2022.
- [43] S. F. Ahmed, M. S. B. Alam, S. Afrin, S. J. Rafa, N. Rafa y A. H. Gandomi, «Insights into Internet of Medical Things (IoMT): Data fusion, security issues and potential solutions,» *Information Fusion, Elsevier*, vol. 102, pp. 060-102, 2024.
- [44] A. Ghubaish, T. Salman, M. Zolanvari, D. Unal, A. Al-Ali y R. Jain, «Recent advances in the internet-of-medical-things (IoMT) systems security,» *IEEE Internet of Things Journal*, vol. 8, n° 11, pp. 8707-8718, 2020.
- [45] Y. Bayraktar, E. Isik, I. Isik, A. Ozyilmaz, M. Toprak, F. Kahraman Guloglu y S. Aydin, «Analyzing of Alzheimer's Disease Based on Biomedical and Socio-Economic Approach Using Molecular Communication, Artificial Neural Network, and Random Forest Models,» *Sustainability*, vol. 14, n° 13, p. 7901, 2022.
- [46] D. Vimalajeewa, S. Balasubramaniam, D. P. Berry y G. Barry, «Virus particle propagation and infectivity along the respiratory tract and a case study for SARS-CoV-2,» *Scientific Reports*, vol. 12, n° 1, pp. 66-76, 2022.
- [47] Y. Jian, B. Krishnaswamy, C. M. Austin, A. O. Bicen, J. E. Perdomo, S. C. Patel, I. F. Akyildiz, C. R. Forest y R. Sivakumar, «nanoNS3: Simulating bacterial molecular communication based nanonetworks in Network Simulator 3,» de *Proceedings of the 3rd ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2016, pp. 1-7.
- [48] B. A. Bilgin, E. Dinc y O. B. Akan, «DNA-based molecular communications,» *IEEE Access*, vol. 6, pp. 73119-73129, 2018.
- [49] Y. Li, L. Lin, W. Guo, D. Zhang y K. Yang, «Error performance and mutual information for iont interface system,» *IEEE Internet of Things Journal*, vol. 9, n° 12, pp. 9831-9843, 2022.
- [50] H. Naito, T. Iba y N. Takakura, «Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells,» *International immunology*, vol. 32, n° 5, pp. 295-305, 2020.
- [51] D. Lin, L. Shen, M. Luo, K. Zhang, J. Li, Q. Yang, F. Zhu, D. Zhou, S. Zheng, Y. Chen y others, «Circulating tumor cells: biology and clinical significance,» *Signal transduction and targeted therapy*, vol. 6, n° 1, p. 404, 2021.
- [52] L. Plantureux, D. Mege, L. Crescence, E. Carminita, S. Robert, S. Cointe, N. Brouilly, W. Ezzedine, F. Dignat-George, C. Dubois y others, «The interaction of platelets with colorectal cancer cells inhibits tumor growth but promotes metastasis,» *Cancer Research*, vol. 80, n° 2, pp. 291-303, 2020.

- [53] A. Genna, A. M. Vanwynsberghe, A. V. Villard, C. Pottier, J. Ancel, M. Polette y C. Gilles, «EMT-associated heterogeneity in circulating tumor cells: sticky friends on the road to metastasis,» *Cancers*, vol. 12, n° 6, p. 1632, 2020.
- [54] D. A. Haber y V. E. Velculescu, «Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA,» *Cancer discovery*, vol. 4, n° 6, pp. 650-661, 2014.
- [55] K. G. Phillips, C. R. Velasco, J. Li, A. Kolatkar, M. Luttggen, K. Bethel, B. Duggan, P. Kuhn y O. J. McCarty, «Optical quantification of cellular mass, volume, and density of circulating tumor cells identified in an ovarian cancer patient,» *Frontiers in oncology*, vol. 2, p. 72, 2012.
- [56] M. Hucka, F. T. Bergmann, C. Chaouiya, A. Dräger, S. Hoops, S. M. a. K. M. Keating, N. L. Novère, C. J. Myers, B. G. Olivier y others, «The systems biology markup language (SBML): language specification for level 3 version 2 core release 2,» *Journal of integrative bioinformatics*, vol. 16, n° 2, p. 20190021, 2019.
- [57] L. Felicetti, M. Femminella y G. Reali, «A simulation tool for nanoscale biological networks,» *Nano Communication Networks*, vol. 3, n° 1, pp. 2-18, 2012.
- [58] I. Llatser, D. Demiray, A. Cabellos-Aparicio, D. T. Altilar y E. Alarción, «N3Sim: Simulation framework for diffusion-based molecular communication nanonetworks,» *Simulation Modelling Practice and Theory*, vol. 42, pp. 210-222, 2014.
- [59] L. Felicetti, M. Femminella, G. Reali, T. Nakano y A. V. Vasilakos, «TCP-like molecular communications,» *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, vol. 32, n° 12, pp. 2354-2367, 2014.
- [60] V. Lemenkov y P. Lemenkova, «Using TeX markup language for 3D and 2D geological plotting,» *Foundations of Computing and Decision Sciences*, vol. 46, n° 1, pp. 43-69, 2021.
- [61] S.-C. Haw y E. Song, «Transforming data-centric eXtensible markup language into relational databases using hybrid approach,» *Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*, vol. 10, n° 6, pp. 3256-3264, 2021.
- [62] Y. Cho, «Open-source code to convert Journal Article Tag Suite Extensible Markup Language (JATS XML) to various viewers and other XML types for scholarly journal publishing,» *Science Editing, Korean Council of Science Editors*, vol. 9, n° 2, pp. 162-168, 2022.
- [63] F. Achard, G. Vaysseix y E. Barillot, «XML, bioinformatics and data integration,» *Bioinformatics*, vol. 17, n° 2, pp. 115-125, 2001.
- [64] H. B. Yilmaz, A. C. Heren, T. Tugcu y C.-B. Chae, «Three-dimensional channel characteristics for molecular communications with an absorbing receiver,» *IEEE Communications Letters*, vol. 18, n° 6, pp. 929-932, 2014.
- [65] S. Armas y D. Inca, «Análisis de parámetros de transmisión en sistemas de comunicaciones moleculares mediante diferentes condiciones comunicacionales en la transmisión y recepción.,» Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, 2023.

- [66] L. Felicetti, M. Femminella, G. Reali, P. Gresele y M. Malvestiti, «Simulating an in vitro experiment on nanoscale communications by using BiNS2,» *Nano Communication Networks*, vol. 4, n° 4, pp. 172-178 , 2013.
- [67] S. S. Somathilaka, D. P. Martins y S. Balasubramaniam, «Information flow of cascading bacterial molecular communication systems with cooperative amplification,» de *ICC 2022-IEEE*, 2022, pp. 1728-1733.
- [68] «Networks and Services Lab.,» Faculty of Engineering at the University of Perugia, [En línea]. Available: <http://conan.diei.unipg.it/lab/index.php/product/biological-nanoscale-simulator-bins2>. [Último acceso: 15 Enero 2024].
- [69] N. C. i. Catalunya, Universitat politècnica de catalunya, [En línea]. Available: <http://n3cat.upc.edu/tools/n3sim/download>. [Último acceso: 11 Enero 2024].
- [70] R. Dambros, F. Gasi y S. L. M. C. Titotto, «Metodologia para a avaliação de produtos biomiméticos: estudo de caso qualitativo do produto SYN®-AKE.,» de *2023 15th IEEE International Conference on Industry Applications (INDUSCON)*, IEEE, 2023, pp. 1430-1436.

ANEXOS

Anexo 1

Este anexo presenta una captura de pantalla de la página de descarga de los archivos correspondientes al simulador BiNS2, la versión utilizada en este proyecto es la denominada BiNS2_v 17.6, misma que debe ser utilizada dentro de un IDE.

The screenshot shows the 'Biological Nanoscale Simulator (BiNS2)' download page. It features a navigation menu with 'Home', 'People', 'Research Projects', 'Products', 'Where we are', and 'Forum CIRCLE'. The main content area is titled 'Biological Nanoscale Simulator (BiNS2)' and includes a sub-header 'Download the latest release of the BiNS2 simulator'. Below this is a table listing various versions of the simulator with 'Download' buttons and last update dates. The table includes versions from 14.3 to 20. Below the table, there are sections for 'System requirements' and 'Installation'. The 'Installation' section contains a numbered list of steps, including importing libraries, configuring build paths, and setting up a MySQL database. A 'Download' button is provided for the MySQL database script.

Version	Download	Last Update
BiNS2_v.14.3 (executable)	Download	(last update: March 2014)
BiNS2_v.15.4 beta version (source files)	Download	(last update: April 2015)
BiNS2_v.15.7 Continuous Emission (source files)	Download	(last update: July 2016)
BiNS2_v.15.7 Continuous Emission (executable)	Download	(last update: July 2015)
BiNS2_v.17.6 MolComML integration (source files)	Download	(last update: June 2017)
BiNS2_v.19.6 parallel execution on GPU (source files)	Download	(last update: June 2019)
BiNS2_v.20 (executable)	Download	(last update: August 2020)

System requirements
Before starting the installation, make sure your system has the Sun/Oracle JSE Development Kit 11 or the OpenJDK 11 installed and a reachable MySQL database.

Installation

1. Import the *BiNS-NanoLibrary* and *BiNS-Simulator* into your IDE
2. Configure your **build path**, importing the *BiNS-NanoLibrary* package and the following jar files:
 - *jpct.jar*
 - *flanagan_v6.jar*
 - *mysql-connector-java-5.1.22-bin.jar*
3. Configure your **My SQL Database** and import the required tables (import *DB_nanonetworks.sql* [Download](#))
4. Copy the */texture* folder into your */home/user*

Anexo 1. Página de descarga recursos BiNS2 y MolComML [68].

Anexo 2

El Anexo 2 contiene un fragmento de la configuración para el primer caso de estudio, simulación de entornos de difusión, en la Figura 24 se muestra la regla matemática empleada para realizar la modulación OOK, así como también se muestra el tamaño del Carrier o número de moléculas que se depositarán en el entorno.

```
.....
01"         type="on_off_keying_modulation" >
<mathRule id="MR020" name="impulse" path="./mathEquations/impulse2.xml" >
  <param type="value" direction="out" name="A" description="released carrier" value="" unit="" refUnit="" />

  <param type="ref" direction="in" name="burst1" description="burst of carrier for symbol 1" value="MOL001.name[burst
  <param type="ref" direction="in" name="d1" description="duration of symbol 1" value="MOL001.name[duration].val

  <param type="ref" direction="in" name="burst2" description="burst of carrier for symbol 2" value="MOL002.name[burst
  <param type="ref" direction="in" name="d2" description="duration of symbol 2" value="MOL002.name[duration].val
</mathRule>

<symbol id="SYM001" symbolCode="1" >
  <signal id="MOL001" type="carrier" refID="NE03-1" sequenceOrder="1" > <!-- sequenceOrder attribute defines the mol
    <param type="value" name="burst" value="1000" unit="" refUnit="" />
    <param type="value" name="duration" value="0" unit="s" refUnit="U03" />
  </signal>
</symbol>

<symbol id="SYM002" symbolCode="0" >
  <signal id="MOL002" type="carrier" refID="NE03-1" sequenceOrder="2" >
    <param type="value" name="burst" value="0" unit="" refUnit="" />
    <param type="value" name="duration" value="0" unit="s" refUnit="U03" />
  </signal>
</symbol>
```

Anexo 2. Configuración de modulación OOK y cantidad de moléculas depositadas en el entorno.

Anexo 3

Muestra la salida en consola de simulación de detección de CT en vasos sanguíneos.

```
Auto-Create Network... [CTC]
-----
===== GLOBAL PARAMETERS =====
>>> Vessel Radius: 30000.0 nm
>>> Vessel Length: 6000000.0 nm
>>> RBC conc: 5000000.0/mm^3 - Total RBC: 82320.72 - Initialization section: 1251.1393
>>> WBC conc: 7500.0/mm^3 - Total WBC: 123.48108 - Initialization section: 1.876709
>>> PLA conc: 250000.0/mm^3 - Total PLA: 4116.036 - Initialization section: 62.556965
>>> Domain Type: 1
>>> Plasma Viscosity: 0.02
>>> Mean Flow Velocity: 0.005 m/s
>>> Inelastic coeff. (walls): 0.6
>>> Inelastic coeff. longit. (walls): 1.0
>>> Inelastic coeff. (particles): 0.9
=====
===== CTC PARAMETERS =====
>>> CTC angle (radial positioning): 0.0 * PI = 0.0
>>> RX CTC angle (radial positioning): 0.0 * PI = 0.0
>>> CTC radial level: 0.0
>>> RX-CTC radial level: 0.0
>>> CTC cell - RX CTC cell longitudinal distance: 6000000.0 nm
=====
INITIALIZING OUTPUT STRATEGY...DONE
[dt: 10000000 ns] [Domain Strategy: 1] [Mean Velocity: 0.005] [Vessel Radius: 30000.0] [Vessel Length: 6000000.0] [R
00.0] [PLA concentration: 250000.0] [Creation Time CTC: 1.0E-6 s] [PLA cell type: 113] [RBC cell type: 114] [WBC cell
117] [Cell Free Layer: 5800.0] [CTC position (lat.): 0.0] [RX CTC position (lat.): 0.0] [CTC angle (radial positioni
ing): 0.0 * PI = 0.0] [RX distance from CTC (lng.): 6000000.0] - [Vessel Radius: 30000.0 nm - Vessel Length: 6000000
Mean Flow Velocity: 0.005 m/s - Endothelial cells: - Inelastic coeff. (walls): 0.6 - Inelastic coeff. (walls longit)
th: /C:/Users/elvis/Downloads/BiNS2_v.20 (1)/BiNS2_JNI_VR_19.jar] - DESKTOP-JFEV3HU
dt: 1000.0
Starting Simulation...

White Blood Cells creation => | 0 | 1

Red Blood Cells and Platelet creation => | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64
```

Anexo 3. Reporte del proceso de simulación en consola para detección de CT en vasos sanguíneos.

Anexo 4

Anexo 4 a). Resultados entornos de difusión molecular: 500 moléculas Tx.

# simulación	Cantidad de moléculas Tx	Cantidad de moléculas Rx 2. 5µm	Cantidad de moléculas Rx 5µm	Cantidad de moléculas Rx 7,5µm
1	500	348	274	169
2	500	332	247	168
3	500	345	244	170
4	500	347	246	153
5	500	368	268	166
6	500	361	275	163
7	500	344	261	178
8	500	329	257	178
9	500	340	254	163
10	500	356	240	154
11	500	351	252	165
12	500	344	255	144
13	500	348	260	165
14	500	342	254	174
15	500	342	264	150
16	500	351	266	158
17	500	345	261	174
18	500	362	273	177
19	500	337	254	174
20	500	350	259	174
21	500	359	271	153
22	500	347	248	159
23	500	337	246	182
24	500	351	269	163
25	500	353	268	165
26	500	341	256	174
27	500	358	266	176
28	500	350	260	158
29	500	366	266	165
30	500	341	255	161

Anexo 4 b). Resultados entornos de difusión molecular: 1000 moléculas Tx.

# simulación	Cantidad de moléculas Tx	Cantidad de moléculas Rx 2. 5µm	Cantidad de moléculas Rx 5µm	Cantidad de moléculas Rx 7,5µm
1	1000	653	504	341
2	1000	660	490	340
3	1000	622	516	353
4	1000	639	498	310
5	1000	635	533	341
6	1000	650	516	309
7	1000	619	518	340
8	1000	642	503	332
9	1000	640	507	350
10	1000	623	540	349
11	1000	632	503	334
12	1000	599	502	323
13	1000	647	504	321
14	1000	634	514	347
15	1000	649	506	354
16	1000	655	508	328
17	1000	648	472	336
18	1000	653	529	341
19	1000	641	498	325
20	1000	653	551	326
21	1000	662	519	352
22	1000	653	517	325
23	1000	660	545	338
24	1000	622	525	336
25	1000	639	513	360
26	1000	635	507	331
27	1000	650	516	327
28	1000	619	512	356
29	1000	642	506	337
30	1000	640	507	316

ANEXO 5

Anexo 5 a). Tabla de resultados: detección de células tumorales en vasos sanguíneos.

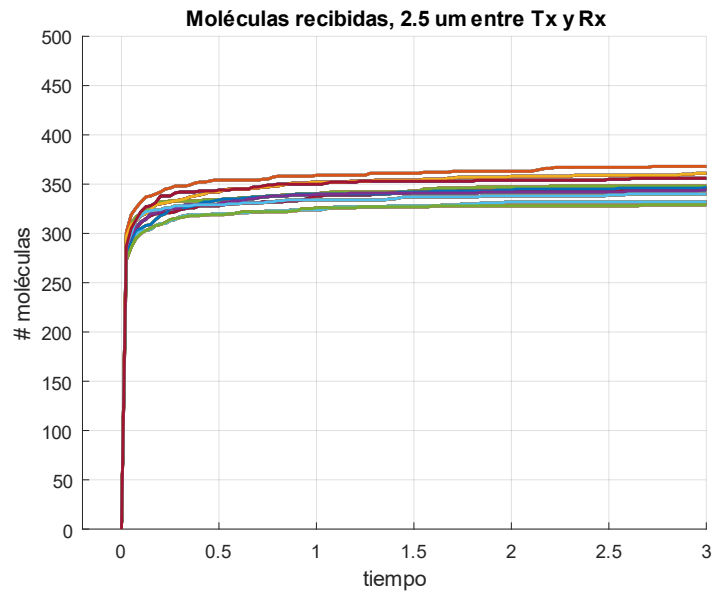
# simulación	Distancia entre CT y CTCRx	Tiempo (s) de detección para radio de 5µm	Tiempo (s) de detección para radio de 2,5µm
1	6mm	,1777	,2164
2	6mm	,1801	,1248
3	6mm	,0810	,1675
4	6mm	,0990	,1348
5	6mm	,2324	,2003
6	6mm	,2712	,1976
7	6mm	,2014	,1468
8	6mm	,1638	,0978
9	6mm	,2643	,1967
10	6mm	,1563	,1985
11	6mm	,0000	,1468
12	6mm	,2180	,1868
13	6mm	,1463	,1786
14	6mm	,1977	,1355
15	6mm	,1035	,1222
16	6mm	,2168	,3462
17	6mm	,2347	,2047
18	6mm	,1976	,2108
19	6mm	,3413	,1898
20	6mm	,2180	,1974
21	6mm	,1967	,1765
22	6mm	,0976	,1279
23	6mm	,3765	,1698
24	6mm	,2679	,1080
25	6mm	,1437	,0975
26	6mm	,1675	,1198
27	6mm	,2747	,1968
28	6mm	,1764	,1643
29	6mm	,0957	,1747
30	6mm	,2467	,1548

Anexo 5 b). Tabla de resultados: detección de células tumorales en vasos sanguíneos.

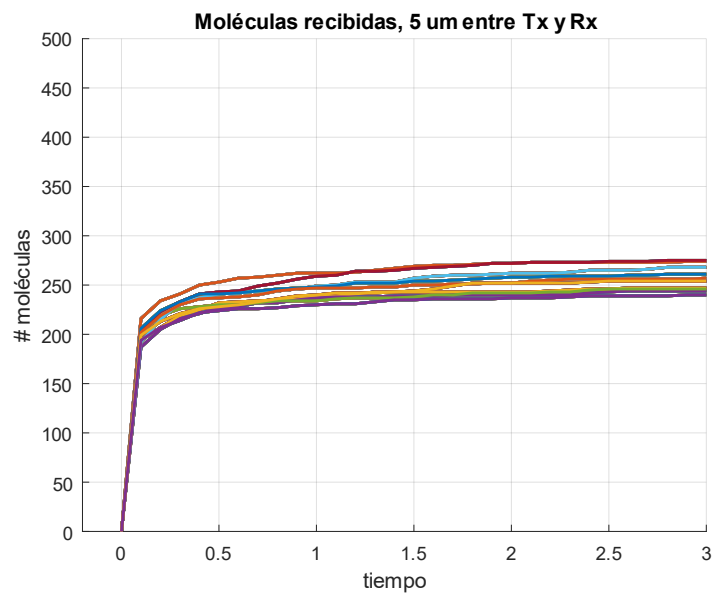
# simulación	Distancia entre CT y CTCRx	Tiempo (s) de detección para radio de 5µm	Tiempo (s) de detección para radio de 2,5µm
1	3mm	,1437	,1976
2	3mm	,0967	,1379
3	3mm	,1350	,2004
4	3mm	,1477	,1997
5	3mm	,0000	,0000
6	3mm	,1674	,1480
7	3mm	,1532	,1750
8	3mm	,1325	,1457
9	3mm	,0000	,2117
10	3mm	,0976	,1298
11	3mm	,2348	,1148
12	3mm	,1769	,1644
13	3mm	,1675	,1447
14	3mm	,1462	,1535
15	3mm	,2976	,2348
16	3mm	,0974	,1328
17	3mm	,3467	,1054
18	3mm	,1350	,1497
19	3mm	,1175	,1864
20	3mm	,2517	,1736
21	3mm	,1675	,1869
22	3mm	,1147	,1362
23	3mm	,1497	,1030
24	3mm	,0000	,1498
25	3mm	,1673	,1267
26	3mm	,2342	,1897
27	3mm	,1747	,2148
28	3mm	,1265	,1967
29	3mm	,0865	,1424
30	3mm	,1463	,1125

ANEXO 6

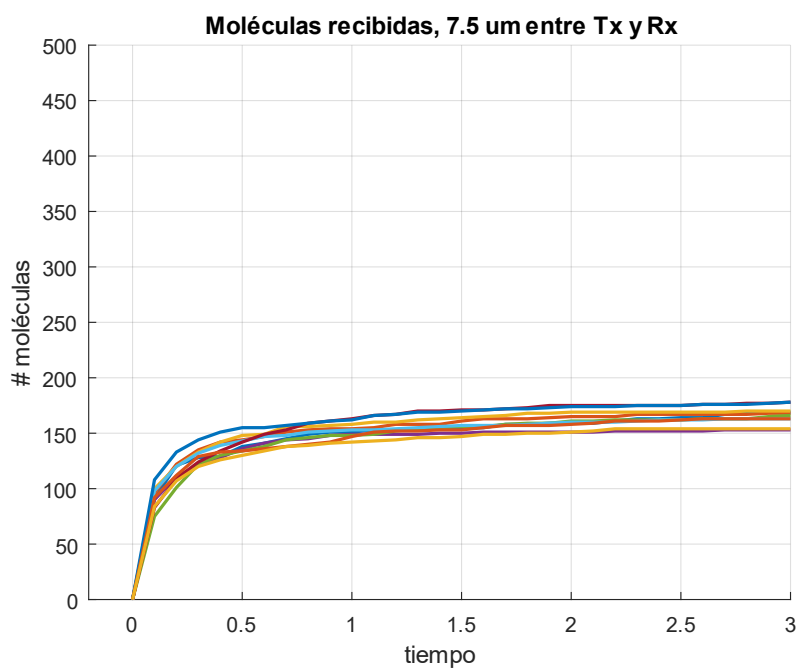
El Anexo 6 presenta una serie de figuras que contienen gráficos de algunas de las simulaciones realizadas en los diferentes casos de estudio.



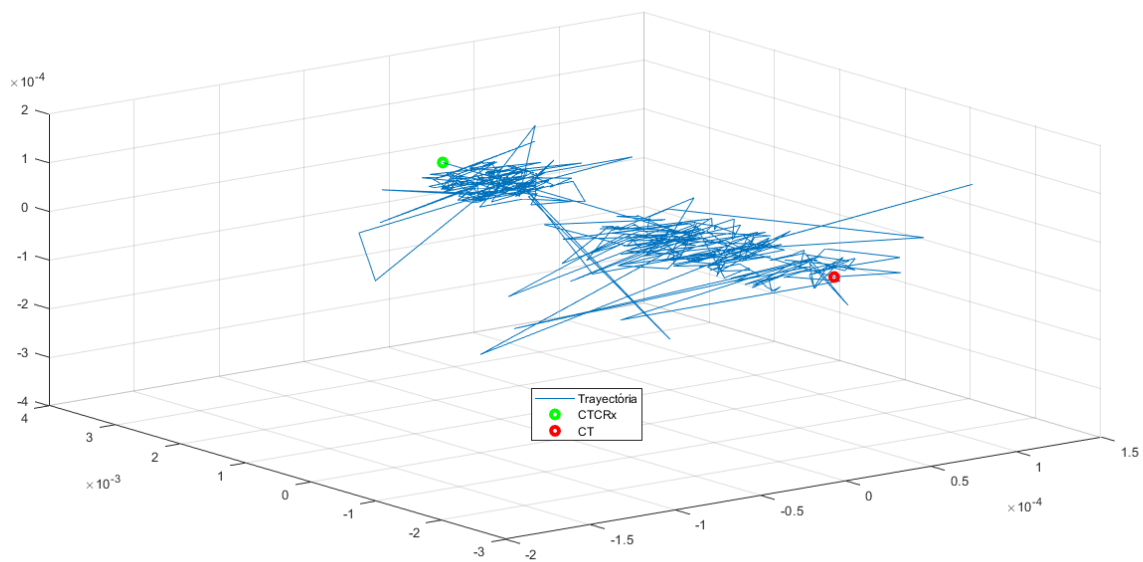
Anexo 6 a). Simulación con 500 moléculas y 2.5 μ m distancia entre Tx y Rx.



Anexo 6 b). Simulación con 500 moléculas y 5 μ m de distancia entre Tx y Rx.



Anexo 6 c). Simulación con 500 moléculas y 7.5 μm de distancia entre Tx y Rx.



Anexo 6 d). Trayectoria en 3D, simulación de detección de CT en vasos sanguíneos.