

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DATOS INFORMATIVOS

TIPO DE CONVOCATORIA

Proyecto Interno Proyecto Semilla Proyecto Junior Proyecto Multi e Interdisciplinario

Fecha de presentación (dd/mm/aa): 04/08/17

Título del proyecto: *(Revisar la guía para la presentación de las propuestas de los proyectos de investigación)*
MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS

TIPOS DE INVESTIGACIÓN

Investigación básica Investigación aplicada

DEPARTAMENTO(S) Y/O INSTITUCIÓN:

1. Departamento de Matemática
2. Instituto de Ciencias Biológicas (Departamento de Física)
3. Departamento de Informática y Ciencias de la Computación DICC

LÍNEA(S) DE INVESTIGACIÓN (verificable en el SAEW):

1. OPTIMIZACION Y CONTROL
2. BIOLOGIA DE ORGANISMOS
3. MODELIZACION MATEMATICA DE SISTEMAS COMPLEJOS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Proyecto Interno Proyecto Semilla Proyecto Junior Proyecto Multi e Inter Disciplinario

Investigación Básica

Investigación Aplicada

DEPARTAMENTO(S) Y/O INSTITUTOS:

1. DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA
2. INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

LINEA(S) DE INVESTIGACIÓN:

1. OPTIMIZACION Y CONTROL
2. BIOLOGIA DE ORGANISMOS
3. MODELIZACION MATEMATICA DE SISTEMAS COMPLEJOS

DISCIPLINA CIENTÍFICA (*Marque X, solamente una opción*)

| | |
|------------------------------|---|
| Ciencias Naturales y Exactas | X |
| Ingeniería y Tecnologías | |
| Ciencias Médicas | |
| Ciencias Agrícolas | |
| Ciencias Sociales | |
| Humanidades | |

OBJETIVO SOCIOECONÓMICO (*Marque X, solamente una opción*)

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Exploración y explotación del medio terrestre | |
| Ambiente | |
| Exploración y explotación del espacio | |
| Transporte, telecomunicaciones y otras infraestructuras | |
| Energía | |
| Producción y tecnología industrial | |
| Salud | X |
| Agricultura | |
| Educación | |
| Cultura, ocio, religión y medios de comunicación | |
| Sistemas políticos y sociales, estructuras y procesos | |
| Defensa | |
| Avance general del conocimiento: I+D financiada con los Fondos Generales de Universidades (FGU) | |
| Avance general del conocimiento: I+D financiados con otras fuentes | |



1 Proyecto de Investigación

Título:

MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS

Resumen del proyecto (máximo 200 palabras)

En el presente proyecto proponemos integrar un equipo de investigación multidisciplinario para abordar el desarrollo de modelos matemáticos y herramientas bioinformáticas para el estudio de la evolución de las mutaciones genéticas de las células en tumores cancerígenos. Según la teoría de la evolución clonal del cáncer, un tumor se desarrolla a partir de una célula única, la cual tras acumular mutaciones somáticas empieza a reproducirse descontroladamente. Durante el crecimiento del tumor, las nuevas células tienden a su vez a registrar nuevas mutaciones y mediante un mecanismo evolutivo de selección natural, proliferan aquellas células con mutaciones ventajosas que les permiten reproducirse más rápido. Formular modelos adecuados para los mecanismos que gobiernan esta evolución puede ayudar a mejorar nuestro entendimiento del crecimiento de los tumores y permitir el desarrollo de terapias específicas.

El estudio de modelos para la evolución de tumores es un tópico de investigación de actualidad en el campo de la bioinformática. Pretendemos en este proyecto analizar las propiedades teóricas de diferentes modelos, desarrollar algoritmos eficientes para su solución, implementar computacionalmente las herramientas bioinformáticas correspondientes, y ejecutar pruebas computacionales extensivas en las instalaciones de computación de alto rendimiento (HPC) del Laboratorio Nacional de Cálculo Científico del Centro de Modelización Matemática.

Palabras clave (4-6):

secuenciamiento de ADN, filogenias perfectas, genómica del cáncer, modelos de crecimiento, bioinformática

2 Objetivos, limitaciones, hipótesis y resultados esperados de esta propuesta de investigación

2.1 Objetivos

2.1.1 Objetivo General

- Desarrollar modelos matemáticos y herramientas bioinformáticas para el estudio de la evolución genética de las células en tumores cancerígenos.

2.1.2 Objetivos Específicos

- a. Estudiar los modelos existentes y proponer nuevos modelos para explicar la evolución de las mutaciones somáticas en las células de un tumor cancerígeno, así como su crecimiento.



- b. Estudiar los algoritmos existentes para la solución de estos modelos y desarrollar nuevos algoritmos eficientes.
- c. Implementar una plataforma de herramientas bioinformáticas para el estudio de la evolución genética de los tumores.
- d. Levantar datos empíricos, a partir de muestras de tumores cancerígenos.
- e. Realizar pruebas computacionales exhaustivas, tanto sobre datos empíricos como sobre secuencias de datos extraídas de repositorios internacionales.

2.2 Limitaciones (Aspectos que quedan fuera del alcance del Proyecto de Investigación)

- a. Los modelos no considerarán mutaciones genéticas del tipo de variación en el número de copias (CNVs).
- b. Si bien los modelos pueden aportar conceptualmente al desarrollo de posibles terapias, este aspecto está fuera del alcance del proyecto.
- c. Si bien los modelos desarrollados tienen un alcance general, los mismos serán estudiados sobre un número restringido de tipos de cáncer, de acuerdo a la disponibilidad de datos y muestras. Una aplicación clínica requeriría de un estudio más exhaustivo de cada tipo de cáncer.
- d. Las herramientas informáticas desarrolladas deben entenderse como prototipos. Requerirían un procesamiento posterior y validación previo a su uso en un entorno médico.

2.3 Hipótesis (Responden al problema de investigación)

- a. El esquema de filogenias perfectas puede emplearse como un marco conceptual adecuado para modelar la evolución de mutaciones somáticas tipo SNV en el genoma de las células de un tumor.
- b. Los modelos de reacción - difusión empleados en conjunto con técnicas de procesamiento de imágenes capturan la evolución del crecimiento de tumores cancerígenos a nivel macroscópico y pueden ser empleados para la optimización de tratamientos de radioterapia.
- c. El secuenciamiento de ADN masivo de próxima generación permite obtener suficientes datos para distinguir las distintas mutaciones SNV en el conjunto de células de un tumor.

2.3 Detalle de los resultados esperados (con relación a los objetivos)

- a. Publicaciones científicas con la presentación de los nuevos modelos propuestos y del análisis de sus propiedades teóricas.
- b. Publicaciones científicas y reportes técnicos con la descripción y el estudio de los algoritmos propuestos.
- c. Herramientas bioinformáticas (tanto propias como de terceros) configuradas y habilitadas para su uso en las instalaciones de computación de alto rendimiento del Laboratorio Nacional de Cálculo Científico del Centro de Modelización Matemática.
- d. Publicación de las secuencias genéticas obtenidas por el Instituto de Ciencias Biológicas, en un repositorio especializado y de acceso libre a nivel mundial.
- e. Reportes técnicos y publicaciones científicas con los resultados del análisis de los casos estudiados.

| | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 | Relevancia de la propuesta de investigación y su relación con la(s) líneas de investigación |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

El proyecto planteado en la presente propuesta tiene por objetivo la formulación de modelos matemáticos y el desarrollo de herramientas bioinformáticas para estudiar procesos que gobiernan el crecimiento de los tumores cancerígenos, tanto desde el punto de vista de la evolución de las mutaciones a nivel genético, como desde su modificación morfológica a nivel macroscópico. El estudio del cáncer es un tema de gran relevancia por sus potenciales beneficios para la salud pública, en la medida en la que un mejor entendimiento del proceso de crecimiento de los tumores abre nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias individualizadas con mayores probabilidades de éxito y menos efectos secundarios.

La propuesta se enmarca de manera natural dentro de la línea de *modelización matemática y cálculo científico*. El estudio de este tipo de modelos tiene alta relevancia en este campo en la actualidad, como lo



demuestra la gran cantidad de publicaciones científicas recientes. Las técnicas para la solución de estos modelos emplean resultados de la teoría de la *optimización matemática y control*. Finalmente, durante la formulación de los modelos, el procesamiento de las muestras para obtener secuencias de entrada, y el análisis e interpretación de las respuestas obtenidas, se trabajará en el contexto de la línea de *biología de organismos*.

4 Productos esperados

| Tipo de Producto: | Marcar con una "X" |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| a. Publicaciones científicas (obligatorio); | X |
| b. Disertación a la comunidad politécnica; | |
| c. Trabajo de titulación de acuerdo a lo que establece el Reglamento de Régimen Académico y la Normativa Interna de la EPN; TESIS DOCTORAL | X |
| d. Aplicación tecnológica construida o implementada; | X |
| e. Patente presentada; | |
| f. Perfil de proyecto de mayor impacto científico, técnico, pedagógico o de innovación. | |

5 Descripción, metodología y diseño del proyecto

5.1 Descripción, metodología y diseño del proyecto (Máximo dos carillas)

El cáncer es una enfermedad crónica originada por mutaciones somáticas que se acumulan a lo largo de la vida de un individuo, y que en un determinado momento producen la reproducción celular descontrolada en ciertos tejidos. Es una de las principales causas de muerte en todas las sociedades, independientemente de su desarrollo tecnológico y económico [1]. En Ecuador, en las últimas décadas, ha aumentado la tasa de mortalidad de 32,5 por 100.000 habitantes en el año 1960 a 46,5 por 100.000 habitantes en el año 2008 [2]. La incidencia del cáncer a nivel mundial, sumado al incremento de muertes a nivel local, vuelve una prioridad a los estudios científicos sobre esta enfermedad. En la actualidad los estudios para la comprensión sobre los distintos tipos de cáncer y sus posibles tratamientos requieren un extensivo uso de secuencias genómicas de ADN (terabytes de datos sobre la composición genética de un individuo y sus cánceres), así como información precisa de la morfología del tumor. Este tipo de información no es fácilmente analizable por restricciones computacionales y metodológicas. En este proyecto—con un equipo multi-interdisciplinario de biólogos, informáticos y matemáticos—proponemos desarrollar un conjunto de herramientas bioinformáticas y métodos cuantitativos para el estudio de la evolución de los distintos tipos de cáncer.

La teoría de la evolución clonal del cáncer postula que todas las células de un tumor se obtienen a partir de una sucesión de expansiones clonales de una célula originaria que ha sufrido una mutación somática. Durante este proceso, nuevas mutaciones pueden ocurrir y acumularse, sobre todo si son ventajosas para la proliferación celular descontrolada [3]. En este sentido, el crecimiento de un tumor puede ser considerado como un proceso evolutivo a nivel celular. Como resultado, las células de un tumor difieren entre sí en lo que respecta a las mutaciones acumuladas que han registrado. Cada célula de un tumor es el clon del ancestro más cercano que registró la última mutación. Estudiar estas relaciones de parentesco entre las distintas células permite mejorar nuestro entendimiento acerca del proceso de crecimiento del tumor y puede ser de utilidad en el diseño de tratamientos específicos con mayores perspectivas de éxito.

A nivel celular, el desarrollo reciente de técnicas de alto rendimiento para el secuenciamiento del ADN ha posibilitado la medición de las mutaciones somáticas en muchos genomas de células cancerígenas [4,5,6]. Este hecho ha motivado el desarrollo de modelos para explicar la evolución histórica de las mutaciones somáticas al interior del tumor [7,8]. Sin embargo, debe considerarse que el secuenciamiento del ADN generalmente se realiza en un único instante en el tiempo: cuando el paciente es sometido a una intervención quirúrgica. A partir de la información de secuencias de ADN de las células presentes en ese



momento, deben identificarse las relaciones de parentesco entre ellas, y posiblemente con otras células ancestrales que ya no están presentes en el tumor. Este problema está estrechamente relacionado con el problema de la reconstrucción de árboles filogenéticos ampliamente estudiado en la biología y en la bioinformática. Las “especies” cuyas relaciones evolutivas se pretende estudiar son en este caso las células del tumor. Varios integrantes del equipo interdisciplinario que estaría a cargo del presente proyecto pretendemos aportar con la experiencia adquirida en la ejecución de un proyecto previo, cuyo objetivo era precisamente el estudio e implementación computacional de algoritmos para la reconstrucción de árboles filogenéticos.

En la evolución de los tumores se presentan dos tipos diferentes de mutaciones: la *variación de un solo nucleótido* (*single nucleotide variant*, SNV) y la *variación del número de copias* (*copy number variation*, CNV). La primera se refiere a los cambios registrados en una posición única de la cadena del ADN (es decir, en un nucleótido); mientras que la segunda designa a cambios que consisten en la repetición múltiple o supresión de segmentos enteros dentro de la cadena del ADN. Los métodos que estudiaremos utilizan información exclusivamente de SNVs. Debido a que los SNVs se presentan en un pequeño porcentaje de las posiciones del genoma, es posible asumir que estas mutaciones somáticas satisfacen la *premisa de los sitios infinitos* (*infinite sites assumption*), según la cual una mutación en un sitio determinado de la cadena ocurre máximo una vez en el curso de la evolución del tumor. De esta manera, es posible caracterizar a los sitios de interés mediante dos estados: normal o mutado. Bajo estas suposiciones, la evolución del tumor puede ser caracterizada por un proceso conocido como *filogenia perfecta*, y su reconstrucción es un problema ampliamente estudiado y para el cual se conocen actualmente varios algoritmos de solución [9].

Por otra parte, el estudio de la evolución de un tumor presenta una diferencia fundamental con el problema de reconstrucción de filogenias: es técnicamente imposible extraer el ADN individual de cada una de las células que componen el tumor. En su lugar, se analizan una o más muestras de tejido del tumor, cada una de las cuales contiene varios miles o millones de células. Esto equivale a tener como dato de entrada el ADN agregado de varias poblaciones de individuos (o de todos los individuos, en el caso de una única muestra) e intentar reconstruir a partir de esta información el árbol filogenético. Una estrategia para modelar este problema es a través del problema de *mezcla de filogenias perfectas* propuesto en [10]. Los datos de entrada para este problema son vectores binarios que registran el estado de cada una de las SNVs para cada muestra de tejido analizada (un vector por muestra, cuya dimensión es equivalente al número de SNVs consideradas dentro del análisis). Se busca desagregar cada uno de estos vectores en varios vectores binarios, de tal forma que sea posible construir una filogenia perfecta para éstos últimos. Los vectores desagregados obtenidos por este procedimiento representan los estados de las mutaciones para cada uno de los tipos de células presentes en el tumor.

Otros métodos propuestos plantean aprovechar información cuantitativa acerca de la proporción de células de una muestra que registran una cierta SNV (en lugar únicamente de registrar la ausencia o presencia de la SNV en la muestra). Strino *et al.* y Hajirasouliha *et al.* abordan esta idea para el caso de muestras únicas [7,8]. El caso de múltiples muestras ha sido formulado como el problema de factorización de (la matriz de) frecuencia de variación de alelos (VAFFP, *Variant Allele Frequency Factorization Problem*). El dato de entrada para este problema es una matriz F cuyas entradas f_{ij} indican la proporción de las células en la muestra i que registran la mutación (SNV) j . Se busca descomponer esta matriz como el producto de dos matrices U y B con ciertas características. La matriz binaria B es llamada matriz clonal y contiene información que codifica la estructura de una filogenia perfecta que explica la evolución de los distintos tipos de células dentro del tumor, mientras que la matriz U es conocida como matriz de uso y contiene información acerca de la proporción de células de cada tipo en cada muestra del tumor [11].

Para complementar esta aproximación al problema de la evolución del cáncer, existen modelos macroscópicos basados en modelos de ecuaciones diferenciales parciales de reacción - difusión [12], que aprovechan imágenes de resonancia magnética (MRI) para su calibración y validación, para así capturar el fenómeno de crecimiento de un tumor en un individuo, por ejemplo, en tumores cerebrales. Dichas técnicas requieren enormes capacidades de cómputo para resolver las ecuaciones en 3D y para el procesamiento de imágenes [12],[13]. El modelo captura a un nivel continuo el crecimiento del tumor de dos maneras: la ganancia de masa expresado por el término de reacción y la invasión de las células cancerígenas a sus alrededores representado por el término difusión anisotrópica [14]. Adicionalmente, se consideran términos que representan la tasa de mortalidad en células cancerígenas causadas por tratamientos, con lo cual dichas ecuaciones son susceptibles de ser óptimamente controladas [15]. Por otro lado, una de las formas de control más realistas utilizadas en la actualidad es la del control óptimo disperso [16], cuyo estudio conlleva a mecanismos de control mejorados ya que la acción del control se concentra solamente en regiones pequeñas, con lo cual se podría establecer estrategias de radioterapia más efectivas y menos agresivas. Por tanto, la



formulación de un problema de control óptimo que involucre funcionales que inducen dispersión en la solución son relevantes para la modelización del crecimiento de tumores y para la definición de estrategias individualizadas de tratamiento.

En el presente proyecto estudiaremos diferentes modelos para la evolución de mutaciones y el crecimiento de tumores, así como algoritmos para su solución y la aplicabilidad de los mismos a diferentes conjuntos de datos. Trabajaremos en tres líneas de acción:

1. Un equipo de profesores del Departamento de Matemática y del Centro de Modelización Matemática (ModeMat) se dedicará al estudio de las propiedades teóricas de los problemas matemáticos subyacentes a los diferentes modelos, así como al desarrollo de algoritmos de solución empleando técnicas de la optimización matemática.
2. Un segundo equipo de profesores de ModeMat y la Facultad de Sistemas que recopilarán, configurarían y pondrán a punto un conjunto de herramientas informáticas (tanto desarrolladas dentro del proyecto como disponibles de terceros) para el análisis evolutivo de tumores. Estas herramientas serán instaladas dentro del Laboratorio Nacional de Cálculo Científico, la infraestructura de HPC que actualmente gestiona el ModeMat. En el marco del proyecto, se repotenciarán las capacidades de cómputo de este laboratorio. Se realizarán pruebas computacionales tanto con datos empíricos extraídos directamente en el proyecto, como con datos disponibles en repositorios internacionales tales como el NCBI (National Center for Biotechnology Information) y el CCC (Collaborative Cancer Cloud).
3. El tercer equipo estará conformado por investigadores del Instituto de Ciencias Biológicas quienes obtendrán datos genómicos de cánceres modelo que servirán para poner a prueba las metodologías y los algoritmos de los equipos anteriores. Estos datos serán obtenidos mediante técnicas de secuenciación masiva de ADN de próxima generación NGS (Next Generation Sequencing). Los datos serán filtrados, y alineados antes de someterlos a los análisis bioinformáticos por parte de los otros equipos.

Referencias:

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. International journal of Cancer, 136(5).
- [2] Campoverde Arevalo, N. L., & Campoverde Merchán, F. X. (2012). *El cáncer: un problema de salud pública en el Ecuador y en el cantón Cuenca*. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Cuenca. 36-45.
- [3] Nowell, P.C. (1976). *The clonal evolution of tumor cell populations*. Science, 194, 23–28.
- [4] Ding, L., Raphael, B.J., Chen, F., Wendl, M.C. (2013) *Advances for studying clonal evolution in cancer*. Cancer Lett.
- [5] Ding, L. (2013) *Mutational landscape and significance across 12 major cancer types*. Nature 502 (7471), 333–339.
- [6] Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz Jr., L.A., Kinzler, K.W. (2013) *Cancer genome landscapes*. Science 339(6127), 1546–1558
- [7] Hajirasouliha, I., Mahmoody, A., Raphael, B.J. (2014) *A combinatorial approach for analyzing intra-tumor heterogeneity from high-throughput sequencing data*. Bioinformatics 30(12), 78–86
- [8] Strino, F., Parisi, F., Micsinai, M., Kluger, Y.: TrAp. (2013) *A tree approach for fingerprinting subclonal tumor composition*. Nucleic Acids Res. 41(17), e165
- [9] Fernandez-Baca, D. (2012) *The Perfect Phylogeny Problem*. En Xiuzhen Cheng, Ding-Zhu Du (Eds.) Steiner Trees in Industry. (pp. 203 - 234) Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- [10] Hajirasouliha, I. and Raphael, B.J. (2014) *Reconstructing mutational history in multiply sampled tumors using perfect phylogeny mixtures*. In: Brown, D. and Morgenstern, B. (eds), Algorithms in Bioinformatics—14th International Workshop, WABI 2014, Springer, pp. 354–367
- [11] El-Kebir, M., Oesper, L., Acheson-Field, H. & Raphael B.J. (2015). *Reconstruction of clonal trees and tumor composition from multi-sample sequencing data*. Bioinformatics 31, i62 - i70.
- [12] Clatz, O., Sermesant, M., Bondiau, P., Delingette, H., Warfield, S., Ma-landain, G., Ayache, N. (2005) *Realistic simulation of the 3d growth of brain tumors in mr images coupling diffusion with biomechanical deformation*. IEEE T.M.I. 4(10).



- [13] Mohamed, A., Davatzikos, C. (2005) *Finite element modeling of brain tumor mass-effect from 3d medical images*. Lec. Notes Comp. Sci 3749, MICCAI.
- [14] Jbabdi, S., Mandonnet, E., Duffau, H., Capelle, L., Swanson, K., Pélérini-Issac, M., Guillevin, R., Benali, H. (2005) *Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging*. Magnetic Reson. in Med. 54.
- [15] Pierluigi Colli1, Gianni Gilardi1, Elisabetta Rocca1 and Jürgen Sprekels. (2017) *Optimal distributed control of a diffuse interface model of tumor growth*. Nonlinearity, 30(6) .
- [16] Stadler, G. (2009) *Elliptic optimal control problems with L 1-control cost and applications for the placement of control devices* Computational Optimization and Applications, 44(2), 159-181.

6 Infraestructura, equipos y fondos adicionales.

6.1 Infraestructura y equipos

- Indicar la infraestructura y equipos **disponibles** para la ejecución del proyecto, con la ubicación actual de los mismos

| Infraestructura | Equipos | |
|----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Laboratorio | Nombre del Equipo | Ubicación del Equipo |
| Laboratorio de Cálculo Científico de MODEMAT | HPC-Modemat (Quinde) | Datacenter EARME (planta baja) |
| | | |

6.2 Breve justificación del equipo requerido

- Justificar la infraestructura y equipos **solicitados** para la ejecución del proyecto e indicar el departamento en el cual se ubicará dicho equipamiento.

Debido a que en este proyecto tendrá una carga pesada con datos que provienen del secuenciamiento de ADN, imágenes MRI y bases de datos sobre cáncer para su procesamiento en la resolución de modelos numéricos, se requieren dos servidores con capacidades de cálculo en GPU que repotencien las capacidades actuales del computador de alto rendimiento del Centro de Modelización Matemática. En estos servidores se almacenarán los datos y se instalarán herramientas informáticas especializadas para la resolución de los modelos de optimización propuestos, como RAXML, Fenics y OpenCV.

6.3 Fondos Adicionales

- Otros fondos de otros organismos (si los hubiere)

| | | | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--|
| | | | |
| 5 | Objetivo específico 5: Realizar pruebas computacionales exhaustivas, tanto sobre datos empíricos como sobre secuencias de ADN de repositorios internacionales. | \$ 37.239.81 | |
| 5.1 | Ejecución de pruebas preliminares para probar y calibrar las herramientas bioinformáticas. | \$ 10.000,00 | |
| 5.2 | Ejecución de pruebas exhaustivas sobre secuencias de ADN obtenidas de repositorios internacionales. | \$ 10.000,00 | |
| 5.3 | Ejecución de pruebas exhaustivas sobre secuencias de ADN extraídas de muestras de tejido. | \$ 10.000,00 | |
| 5.4 | Presentación de los resultados obtenidos en una conferencia especializada. | \$ 3.024,00 | |
| 5.5 | Preparación de un informe técnico con los resultados de las pruebas computacionales sobre datos empíricos y de repositorios. | \$ 4.215,81 | |

AÑO 1

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Director del proyecto | Título del proyecto |
| PEDRO MARTIN MERINO ROSERO | MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS |

| Lista de Items | Cantidad | Unidad | Precio Unitario Referencial | Precio Total Referencial | Precio Unitario Referencial +Aporte IESS | Precio Total Referencial con IVA + Aporte del IESS |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1 Contratación de servicios personales por contrato | | | | | | |
| 1.1 Ayudantes de investigación | 8 | mes | \$ 125,00 | \$ 1.000,00 | \$ 136,44 | \$ 1.091,50 |
| 1.2 Prestación de servicios profesionales. (Homologado Escala de remuneración de servidores publicos) Dos investigadores contratados como SP5 | 8 | mes | \$ 2.424,00 | \$ 19.392,00 | \$ 2.714,88 | \$ 21.719,04 |
| Subtotal 1 | | | \$ 2.549,00 | \$ 20.392,00 | \$ 2.851,32 | \$ 22.810,54 |
| Lista de Items | Cantidad | Unidad | Precio Unitario Referencial sin IVA | Precio Total Referencial sin IVA | Precio Unitario Referencial con IVA | Precio Total Referencial con IVA |
| 2 Maquinaria equipos | | | | | | |
| 2.1 Servidor de cómputo de alto rendimiento | 1 | | \$ 54.022,88 | \$ 54.022,88 | \$ 60.505,63 | \$ 60.505,63 |
| 2.2 Computadores portátiles | 2 | | \$ 2.000,00 | \$ 4.000,00 | \$ 2.240,00 | \$ 4.480,00 |
| 2.3 Secuenciamiento de muestras | 14 | | \$ 1.487,18 | \$ 20.820,52 | \$ 1.665,64 | \$ 23.318,98 |
| 2.4 Item 4 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.5 Item 5 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 2 | | | \$ 57.510,06 | \$ 78.843,40 | \$ 64.411,27 | \$ 88.304,61 |
| 3 Reactivos y materiales de laboratorio | | | | | | |
| 3.1 Item 1 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.2 Item 2 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.3 Item 3 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.4 Item 4 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.5 Item 5 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 3 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4 Literatura especializada | | | | | | |
| 4.1 Bibliografía especializada | 1 | | \$ 3.000,00 | \$ 3.000,00 | \$ 3.360,00 | \$ 3.360,00 |
| 4.2 Item 2 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.3 Item 3 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.4 Item 4 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.5 Item 5 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 4 | | | \$ 3.000,00 | \$ 3.000,00 | \$ 3.360,00 | \$ 3.360,00 |
| 5 Viajes técnicos y de muestreo | | | | | | |
| 5.1 Pasajes al interior | 0 | | | \$ - | \$ - | \$ - |
| 5.2 Viaticos al interior | 0 | | | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 5 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 6 Presentación de ponencias en congresos internacionales y publicaciones | | | | | | |
| 6.1 Pasajes al exterior | 2 | | \$ 1.000,00 | \$ 2.000,00 | \$ 1.120,00 | \$ 2.240,00 |
| 6.2 Viaticos al exterior | 2 | | \$ 1.200,00 | \$ 2.400,00 | \$ 1.344,00 | \$ 2.688,00 |
| 6.3 Pago de inscripción y publicaciones | 2 | | \$ 500,00 | \$ 1.000,00 | \$ 560,00 | \$ 1.120,00 |
| Subtotal 6 | | | \$ 2.700,00 | \$ 5.400,00 | \$ 3.024,00 | \$ 6.048,00 |
| TOTAL | | | | \$ 107.635,40 | | \$ 120.523,15 |

AÑO 2

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Director del proyecto | Título del proyecto |
| PEDRO MARTIN MERINO ROSERO | MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS |

| Lista de Items | Cantidad | Unidad | Precio Unitario Referencial | Precio Total Referencial | Precio Unitario Referencial +Aporte IESS | Precio Total Referencial con IVA + Aporte del IESS |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1 Contratación de servicios personales por contrato | | | | | | |
| 1.1 Ayudantes de investigación | 12 | mes | \$ 125,00 | \$ 1.500,00 | \$ 136,44 | \$ 1.637,25 |
| 1.2 Prestación de servicios profesionales (Homologado Escala de remuneración de servidores publicos) | 12 | mes | \$ 2.424,00 | \$ 29.088,00 | \$ 2.714,88 | \$ 32.578,56 |
| Subtotal 1 | | | \$ 2.549,00 | \$ 30.588,00 | \$ 2.851,32 | \$ 34.215,81 |
| Lista de Items | Cantidad | Unidad | Precio Unitario Referencial sin IVA | Precio Total Referencial sin IVA | Precio Unitario Referencial con IVA | Precio Total Referencial con IVA |
| 2 Maquinaria equipos | | | | | | |
| 2.1 Item 1 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.2 Item 2 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.3 Item 3 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.4 Item 4 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.5 Item 5 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 2 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3 Reactivos y materiales de laboratorio | | | | | | |
| 3.1 Item 1 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.2 Item 2 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.3 Item 3 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.4 Item 4 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.5 Item 5 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 3 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4 Literatura especializada | | | | | | |
| 4.1 Item 1 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.2 Item 2 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.3 Item 3 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.4 Item 4 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.5 Item 5 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 4 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 5 Viajes técnicos y de muestreo | | | | | | |
| 5.1 Pasajes al interior | | | | \$ - | \$ - | \$ - |
| 5.2 Viaticos al interior | | | | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 5 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 6 Presentación de ponencias en congresos internacionales y publicaciones | | | | | | |
| 6.1 Pasajes al exterior | 2 | | \$ 1.000,00 | \$ 2.000,00 | \$ 1.120,00 | \$ 2.240,00 |
| 6.2 Viaticos al exterior | 2 | | \$ 1.300,00 | \$ 2.600,00 | \$ 1.456,00 | \$ 2.912,00 |
| 6.3 Pago de inscripción y publicaciones | 2 | | \$ 500,00 | \$ 1.000,00 | \$ 560,00 | \$ 1.120,00 |
| Subtotal 6 | | | \$ 2.800,00 | \$ 5.600,00 | \$ 3.136,00 | \$ 6.272,00 |
| TOTAL | | | | \$ 36.188,00 | | \$ 40.487,81 |



VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

PRESUPUESTO PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN



AÑO 3

| | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Director del proyecto | Título del proyecto |
| PEDRO MARTIN MERINO ROSERO | MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS |

| Lista de Items | Cantidad | Unidad | Precio Unitario Referencial | Precio Total Referencial | Precio Unitario Referencial + Aporte IESS | Precio Total Referencial con IVA + Aporte del IESS |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1 Contratación de servicios personales por contrato | | | | | | |
| 1.1 Ayudantes de investigación | 12 | mes | \$ 125,00 | \$ 1.500,00 | \$ 136,44 | \$ 1.637,25 |
| 1.2 Prestación de servicios profesionales (Homologado Escala de remuneración de servidores publicos) | 12 | mes | \$ 2.424,00 | \$ 29.088,00 | \$ 2.714,88 | \$ 32.578,56 |
| Subtotal 1 | | | \$ 2.549,00 | \$ 30.588,00 | \$ 2.851,32 | \$ 34.215,81 |
| Lista de Items | Cantidad | Unidad | Precio Unitario Referencial sin IVA | Precio Total Referencial sin IVA | Precio Unitario Referencial con IVA | Precio Total Referencial con IVA |
| 2 Maquinaria equipos | | | | | | |
| 2.1 Item 1 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.2 Item 2 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.3 Item 3 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.4 Item 4 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 2.5 Item 5 (Detallar nombre de la maquinaria y equipos solicitado) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 2 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3 Reactivos y materiales de laboratorio | | | | | | |
| 3.1 Item 1 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.2 Item 2 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.3 Item 3 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.4 Item 4 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 3.5 Item 5 (Detallar nombre de los insumos y reactivos) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 3 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4 Literatura especializada | | | | | | |
| 4.1 Item 1 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.2 Item 2 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.3 Item 3 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.4 Item 4 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 4.5 Item 5 (Detallar nombre del libro) | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| Subtotal 4 | | | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - |
| 5 Viajes técnicos y de muestreo | | | | | | |
| 5.1 Pasajes al interior | 0 | | \$ 143,00 | \$ - | \$ 160,16 | \$ - |
| 5.2 Viaticos al interior | 0 | | \$ 560,00 | \$ - | \$ 627,20 | \$ - |
| Subtotal 5 | | | \$ 703,00 | \$ - | \$ 787,36 | \$ - |
| 6 Presentación de ponencias en congresos internacionales y publicaciones | | | | | | |
| 6.1 Pasajes al exterior | 1 | | \$ 1.000,00 | \$ 1.000,00 | \$ 1.120,00 | \$ 1.120,00 |
| 6.2 Viaticos al exterior | 1 | | \$ 1.200,00 | \$ 1.200,00 | \$ 1.344,00 | \$ 1.344,00 |
| 6.3 Pago de inscripción y publicaciones | 1 | | \$ 500,00 | \$ 500,00 | \$ 560,00 | \$ 560,00 |
| Subtotal 6 | | | \$ 2.700,00 | \$ 2.700,00 | \$ 3.024,00 | \$ 3.024,00 |
| TOTAL | | | | \$ 33.288,00 | | \$ 37.239,81 |

| | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Director del proyecto | Título del proyecto |
| PEDRO MARTIN MERINO ROSERO | MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS |

Presupuesto consolidado sin IVA

| AÑO | Contratación de servicios personales por contrato | Maquinaria y equipo | Reactivos y materiales de laboratorio | Literatura especializada | Viajes técnicos y de muestreo | Presentación de ponencias en congresos intrenacionales y publicaciones | Total sin IVA |
|--------------|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1 | \$ 20.392,00 | \$ 78.843,40 | \$ - | \$ 3.000,00 | \$ - | \$ 5.400,00 | \$ 107.635,40 |
| 2 | \$ 30.588,00 | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - | \$ 5.600,00 | \$ 36.188,00 |
| 3 | \$ 30.588,00 | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - | \$ 2.700,00 | \$ 33.288,00 |
| TOTAL | \$ 81.568,00 | \$ 78.843,40 | \$ - | \$ 3.000,00 | \$ - | \$ 13.700,00 | \$ 177.111,40 |

Presupuesto consolidado con IVA

| AÑO | Contratación de servicios personales por contrato | Maquinaria y equipo | Reactivos y materiales de laboratorio | Literatura especializada | Viajes técnicos y de muestreo | Presentación de ponencias en congresos intrenacionales y publicaciones | Total con IVA |
|--------------|---------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1 | \$ 22.810,54 | \$ 88.304,61 | \$ - | \$ 3.360,00 | \$ - | \$ 6.048,00 | \$ 120.523,15 |
| 2 | \$ 34.215,81 | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - | \$ 6.272,00 | \$ 40.487,81 |
| 3 | \$ 34.215,81 | \$ - | \$ - | \$ - | \$ - | \$ 3.024,00 | \$ 37.239,81 |
| TOTAL | \$ 91.242,16 | \$ 88.304,61 | \$ - | \$ 3.360,00 | \$ - | \$ 15.344,00 | \$ 198.250,77 |

DECLARACIÓN FINAL

TIPO DE PROYECTO

Proyecto Interno Proyecto Semilla Proyecto Junior Proyecto Multi e Interdisciplinario

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Investigación básica Investigación aplicada

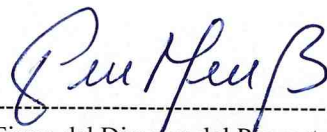
TÍTULO DEL PROYECTO

MODELIZACIÓN MATEMÁTICA DE LA EVOLUCIÓN DE TUMORES CANCERÍGENOS

DECLARACIÓN DEL DIRECTOR DEL PROYECTO

El equipo de investigadores, representado por el Director del Proyecto declara lo siguiente:

- Que el presente proyecto es una obra original de este equipo de investigadores y por tanto, asumimos la completa responsabilidad legal en caso de que un tercero alegue la titularidad de los derechos intelectuales del proyecto, exonerando a la EPN de cualquier acción legal que se derive por esta causa.
- Que el presente proyecto no ha sido presentado en ninguna convocatoria de otra institución pública o privada solicitando el financiamiento total del presupuesto. El incumplimiento será causal para que el proyecto no sea tomado en consideración.
- Que, todos los bienes adquiridos en el proyecto permanecerán bajo la custodia y responsabilidad del director de proyecto.
- Que, aceptamos que si el proyecto genera algún producto o procedimiento susceptible de obtener de derechos de propiedad intelectual, de los cuales se deriven beneficios, estos serán compartidos entre los investigadores y las instituciones participantes en el proyecto.



Firma del Director del Proyecto

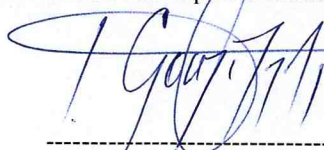
Nombre: Pedro Merino

C.I.: 1711883312

DECLARACIÓN DEL JEFE DE DEPARTAMENTO

Esta propuesta ha sido aprobada y avalada por el Consejo del Departamento de *Matemática* en sesión del día *18 ago 17* mediante resolución No. *CDM-2017-081*

Las instalaciones, incluyendo personal, edificios, equipo y recursos financieros están a disposición del proponente y sus colaboradores de acuerdo con las especificaciones que se encuentran en esta propuesta.



Firma del Jefe del Departamento

Nombre: *Sergio Gouza*

C.I.: *1701824932*

