Métodos Numéricos

Modelo de Teoría de Juegos de la Dinámica del Cáncer con Cuatro Fenotipos Celulares

Proyecto Final

14 de diciembre de 2020

Erika Rivadeneira Pérez
erika.rivadeneira@cimat.mx
Matemáticas Aplicadas - CIMAT

1. Resumen

El desarrollo de un tumor canceroso requiere que las células afectadas muestren colectivamente una variedad de comportamientos característicos que contribuyen de manera diferente a su crecimiento. Una población heterogénea de células tumorales compiten entre sí. Este trabajo modela interacciones heterogéneas de células cancerosas dentro de la masa tumoral a través del enfoque los juegos clásicos de forma normal. El modelo conceptual consta de cuatro estrategias celulares: una célula productora de factor de angiogénesis, una célula proliferativa, una célula productora de citotoxina y una célula estromal neutra. Al comparar las interacciones estratégicas por pares, la invasibilidad y la contrainvasibilidad, establecemos las condiciones para el dominio y la existencia de equilibrios monomórficos y polimórficos. La agrupación de ciertas subpoblaciones sugiere una comprensión de los comportamientos de las células cancerosas que podrían influir en las estrategias de tratamiento futuras.

2. Introducción

El cáncer es una enfermedad en la que las células anormales proliferan incontrolablemente, alterando así el estado homeostático de un tejido dado y, en su forma más maligna, se dispersan a otras partes del cuerpo huésped [1]. La transformación de células sanas en una masa cancerosa es impulsada por la evolución somática que favorece a aquellas células que han sido capaces de ignorar, al menos parcialmente, los controles reguladores normales sobre la replicación. Los tipos de células coevolucionan posteriormente en respuesta a interacciones directas de célula a célula y alteraciones indirectas del microambiente circundante.
En el presente proyecto se estudia la evolución de la composición de los tumores desde la perspectiva de teoría de juegos en juegos clásicos de dos jugadores. Exploramos los equilibrios potenciales que pueden surgir entre los tipos de células malignas y se encontrará la solución óptima al problema de maximización de la función objetivo por medio del método simplex.

3. Metodología

3.1. Teoría de Juegos Clásico

Se considera la interacción de cuatro fenotipos celulares distintos que podrían estar presentes dentro de un tumor canceroso. Las células cancerosas del estroma (A^-) no tienen ningún beneficio o costo particular exclusivo para sí mismas, y se consideran una célula neutra de referencia dentro del contexto del modelo. Por el contrario, las células productoras del factor de angiogénesis (A^+) vascularizan el área del tumor local, lo que en consecuencia introduce una sangre rica en nutrientes en beneficio de todas las células que interactúan. El reclutamiento de nutrientes se expande cuando las células (A^+) interactúan entre sí. Las células citotóxicas (C) liberan un compuesto químico que daña las células heteroespecíficas y aumenta su tasa de muerte celular. Las células citotóxicas se benefician de la interrupción resultante en la competencia causada por la interacción. Por

Parámetro	Interpretación
a	Costo de producir factores de angiogénesis
b	Costo de producción de citotoxina
c	Costo de interacción con citotoxina
d	Beneficio de recursos al interactuar con A^+
e	Beneficio de explotación para C cuando la citotoxina daña a otros
f	Beneficio de recursos sinérgicos cuando interactúan dos células A^+
g	Ventaja reproductiva de la célula P

Tabla 1: Parámetros usados en la dinámica del juego

simplicidad, nuestro modelo supone que las células citotóxicas son inmunes a esta clase de agente. Finalmente, las células proliferativas (P) poseen una ventaja reproductiva o metabólica en relación con los otros tipos de células. En nuestro modelo, esta ventaja no se suma al enriquecimiento de nutrientes producido por la vascularización cuando las células A^+ están presentes; sin embargo, coloca a la célula proliferativa en una mayor vulnerabilidad a las citotoxinas [3]. La Tabla 1 ofrece una descripción general de todos los parámetros involucrados en nuestro estudio que refleja esta descripción.

Se considera un juego simétrico clásico entre dos jugadores. Cada jugador, que representa una célula dentro del tejido, puede adoptar una de las cuatro estrategias fenotípicas descritas anteriormente, y reciben recompensas de acuerdo con la Tabla 2. El objetivo general del proyecto es encontrar los resultados estables de tales interacciones por medio del equilibrio de Nash y encontrar una solución óptima la cual tiene restricciones en el que tanto la función a optimizar, también llamada función objetivo, como las restricciones son lineales.

Jugador\Oponente	A^-	A^+	**P**	**C**
A^-	1	1+d	1	1-c
A^+	1-a+d	1-a+d+f	1-a+d	1-c-a+d
P	1+g	1+d+g	1+g	(1+g)(1-c)
C	1-b+e	1-b+d+e	1-b+e	1-b

Tabla 2: Matriz de pagos de cuatro fenotipos de células cancerígenas..

3.2. Programación Lineal - Método Simplex

Un problema de programación lineal es un problema de optimización con restricciones en el que tanto la función a optimizar, también llamada función objetivo, como las restricciones son lineales. Todo problema de programación lineal se puede expresar como:

$$\begin{aligned} \text{minimizar } & cx^t \\ \text{sujeto a } & Ax \geq b, \\ & x \geq 0 \end{aligned}$$

donde A es una matriz $m \times n, c$ es un vector $1 \times m$ y b es un vector $1 \times n$. Queremos encontrar una solución factible para el problema (es decir, un vector $x \in \mathbb{R}^m$ que satisfaga las desigualdades) de modo que minimice la función objetivo cx ^{t} dentro del conjunto de soluciones factibles; de tal solución decimos que es óptima para este problema [2].

Debido a que nuestro problema tiene más de dos variables el método considerado para solucionar este problema de programación lineal es el método simplex explicado a continuación.

3.2.1. Método Simplex

El método simplex nos permite, una vez determinada cualquier solución basica factible inicial (punto extremo), obtener una solucion basica factible óptima en un número finito de pasos o iteracciones. Dicha solución basica factible inicial pertenece al conjunto de restricciones de un problema en la forma estandar. Los pasos o iteraciones, antes mencionados, consisten en encontrar una nueva solución básica factible cuyo valor correspondiente de la funcion objetivo sea menor que el valor de la función objetivo de la solución basica factible precedente. Este proceso se continúa hasta que se alcanza una solución mínima (problema de minimización).

Al aplicar el método de eliminación Gaussiana en el sistema

$$Am \times n \cdot X_n = b_m$$

de donde, después de aplicar este método en el sistema se obtiene un sistema triangular o en forma canónica

$$
\begin{aligned}
x_1 \qquad & + y_{1,m+1}x_{m+1} + y_{1,m+2}x_{m+2} + \cdots + y_{1,n}x_n = y_{10} \\
x_2 \quad & + y_{2,m+1}x_{m+1} + y_{2,m+2}x_{m+2} + \cdots + y_{2,n}x_n = y_{20} \\
& \vdots \\
& x_m + y_{m,m+1}x_{m+1} + y_{m,m+2}x_{m+2} + \cdots + y_{m,n}x_n = y_{m0}
\end{aligned}
$$

Correspondiendo a esta representación canónica del sistema, las variables $x_1, x_2, \ldots, x_m$ se les llama básicas y al resto de las variables se les denomina no básicas. La correspondiente solución básica es entonces:

$$x_1 = y_{10}, x_2 = y_{20}, \ldots, x_m = y_{m0}; x_{m+1} = \ldots = x_n = 0$$

o en forma vectorial $x = (y_0, 0)$ donde y_0 es de dimensión m y 0 es vector cero de dimensión $n - m$.

La matriz de coeficientes del sistema triangular en forma de tableau queda:

$$
\begin{array}{cccccc}
1 & 0 \cdots 0 & y_{1,m+1} & y_{1,m+2} \cdots y_{1n} & y_{10} \\
0 & 1 \cdots 0 & y_{2,m+1} & y_{2,m+2} \cdots y_{2n} & y_{20} \\
 & \vdots & & \vdots & \\
0 & 0 \cdots 1 & y_{m,m+1} & y_{m,m+2} \cdots y_{mn} & y_{m0}
\end{array}
$$

El método de solucín por pivoteo consiste en que dado un sistema en forma canónica, suponemos que una variable basica pasa a ser no básica y una variable no básica pasa a ser básica, esto es, supongamos que en el sistema cańnico queremos reemplazar la variable básica $\mathrm{x_p}$, $1 \leq \mathrm{p} \leq \mathrm{m}$ por la variable no básica x_q.

Esto lo podemos hacer si y sólo si y_{pq} es distinto de cero ya que el cambio se efectua dividiendo la fila p por y_{pq} de tal manera que la variable x_q tendrá por coefieciente la unidad en la p-ésima ecuación e inmediatamente después multiplicamos la fila por alguń múltiplo de cada una de las demás filas y las restamos de tal manera que los coeficientes de x_q en las demas ecuaciones serán cero. Lo cual transforma la q-ésima columna del tableau donde tendremos solamente ceros a excepción del término en la p-ésima posicín donde aparece la unidad, esto es, $y_{pq} = 1$ y por lo tanto no afectamos las columnas de las otras variables básicas. Si denotamos por y_{ij} los coeficientes del nuevo sistema en la forma canónica asi obtenido, entonces tenemos:

$$
\begin{cases}
y'_{ij} = y_{ij} - \frac{y_{pj}}{y_{pq}} \times y_{iq} \quad i \neq p \\
y'_{pj} - \frac{y_{pj}}{y_{pq}}
\end{cases}
$$

4. Implementación

A continuación se presentan los pasos a seguir para la implementación del método simplex, en donde los datos de entrada son la matriz de pagos A, el vector de restricciones b y el vector de valores de las variables b.

Algoritmo 1 Método Simplex

Result: z, x `/* Valor óptimo` z `y vector solución` x `*/`

Paso 0. Determine la solución factible básica inicial.

Paso 1. Seleccione una variable de entrada utilizando la condición de optimalidad. Deténgase si no hay variable de entrada; la última condición es óptima. De otro modo, prosiga con el paso 2 .

Paso 2. Seleccione una variable de salida utilizando la condición de factibilidad.

Paso 3. Aplique

I) Fila pivote

  a) Reemplace la variable de entrada en la columna Básica con la variable de entrada.

  b) Nueva fila pivote = Fila pivote actual ÷ Elemento pivote

II) Todas las demás filas, incluida la z Nueva fila = (Fila actual) − (Su coeficiente en la columna pivote) × (Nueva fila pivote). Volver al paso 1.

---

5. Resultados

Primero se consideró aquellos juegos en los que solo hay dos opciones para la estrategia del fenotipo (3). Cada par de estrategias se compara dentro del juego restringido para determinar el dominio, la exclusión mutua o la mejor respuesta mutua. El dominio estricto por pares se logra cuando la estrategia dominante es la mejor respuesta tanto a sí misma como a la estrategia alternativa, y este equilibrio de Nash corresponde a una población monomórfica estratégicamente estable [4]. La coexistencia se logra cuando las dos estrategias alternativas son las mejores respuestas entre sí, produciendo un polimorfismo estable. Finalmente, si cada estrategia tiene su propia mejor respuesta, la población tiene dos posibles estados monomórficos (biestabilidad).

Contraste	**Resultado**	**Condición**
A^+ vs. A^-	A^+ domina	$f, d > a$
	A^- domina	$f, d < a$
	Exclusion	$d < a < f$
	Coexisten	$f < a < d$
A^+ vs. P	A^+ domina	$f, d > a + g$
	P domina	$f, d < a + g$
	Exclusion	$d < a + g < f$
	Coexisten	$f < a + g < d$
A^+ vs. C	A^+ domina	$f > a + (e - b), d > a + (c - b)$
	C domina	$f < a + (e - b), d < a + (c - b)$
	Exclusion	$f > a + (e - b), d < a + (c - b)$
	Coexisten	$f < a + (e - b), d > a + (c - b)$
A^- vs. P	A^- domina	$g < 0$
	P domina	$g > 0$
	Exclusion	N/A
	Coexisten	g=0
A^- vs. C	A^- domina	$b > c, e$
	C domina	$b < c, e$
	Exclusion	$e < b < c$
	Coexisten	$e < b < c$
P vs. C	P domina	$b + g > c(1 + g), e$
	C domina	$b + g < c(1 + g), e$
	Exclusion	$e < b + g < c(1 + g)$
	Coexisten	$c(1 + g) < b + g < e$

Tabla 3: Contraste de estrategias por parejas. Cada par de estrategias se compara en un juego reducido de dos estrategias, con el resultado indicado dado por las condiciones enumeradas.

Recordando que el problema a solucionar es

$$\begin{aligned} \text{minimizar } & cx^t \\ \text{sujeto a } & xA \geq b, \\ & x \geq 0 \end{aligned}$$

Se consideran 4 casos de juegos en los cuales se variaron los valores de los parámetros involucrados. En el primer caso se consideró que el primer jugador tiene tres estrategias y el segundo jugador solo tiene dos estrategias, esto para mostrar un método gráfico alternativo de solución el cual solo funciona cuando se consideran dos variables. Los resultados se muestran a continuación

- Para el primer caso se consideró el juego con dos estrategias para el segundo jugador y tres para el primero para ilustrar el resultado obtenido gráficamente, es decir, la matriz de costos en este caso fue

Jugador\Oponente	A^-	A^+
A^-	1	1+d
A^+	1-a+d	1-a+d+f
P	1+g	1+d+g

Tabla 4: Matriz de costos para el primer caso

Los valores de los parámetros considerados para este caso fueron $a = 0{,}02, b = 0{,}1, c = 0{,}08, d = 0{,}09, e = 0{,}2, f = 0{,}55, g = 0{,}03$. De donde, según la tabla (3) el equilibrio de Nash las estrategias por parejas se muestra en la tabla (6)

Competencia	**Resultado**	**Condición**
A^+ vs. A^-	A^+ domina	$f, d > a$
A^+ vs. P	A^+ domina	$f, d > a + g$
A^- vs. P	P domina	$g > 0$

Tabla 5: Equilibrios de Nash para el primer caso

Los datos introducidos para el uso del método simplex fueron

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 1{,}29 \\ 0{,}89 & 1{,}44 \\ 1{,}13 & 1{,}12 \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad c = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

La solución obtenida por el método simplex fue: $A^- = 0{,}50761421, A^+ = 0{,}38071066$ y el valor óptimo es: $z = 0{,}8883248730964466$. El valor óptimo se alcanzó en 3 iteraciones.
La solución gráfica se puede observar en la figura (1).

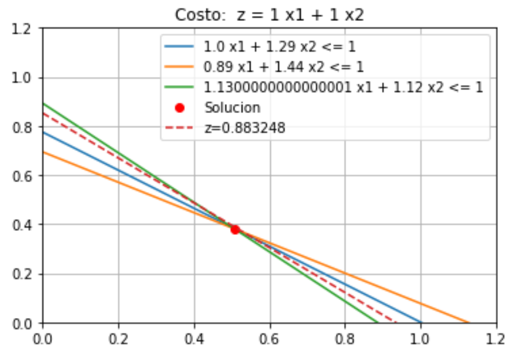

Figura 1: Solución por método gráfico para el caso 1

- Para el segundo caso se consideró un juego como el establecido en la tabla (2) en el cuál se consideraron nuevamente los valores de los parámetros del primer caso $a = 0{,}02, b = 0{,}1, c = 0{,}08, d = 0{,}09, e = 0{,}2, f = 0{,}55, g = 0{,}03$. De donde, los equilibrios por pareja en este caso son

Competencia	**Resultado**	**Condición**
A^+ vs. A^-	A^+ domina	$f, d > a$
A^+ vs. P	A^+ domina	$f, d > a + g$
A^+ vs. C	A^+ domina	$d > a + (e + b), d > a + (c - b)$
A^- vs. P	P domina	$g > 0$
A^- vs. C	Coexisten	$c < b < e$
P vs. C	Coexisten	$c(1 + g) < b + g < e$

Tabla 6: Equilibrios de Nash para el segundo caso

Los datos introducidos en este caso para el uso del método simplex fueron

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 1{,}11 & 1 & 0{,}92 \\ 0{,}214 & 1{,}62 & 1{,}07 & 0{,}99 \\ 1{,}13 & 1{,}12 & 1{,}03 & 0{,}9476 \\ 1{,}12 & 1{,}21 & 0{,}0336 & 0{,}98 \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad c = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

De donde, los coeficientes obtenidos mediante el método simplex fueron $x = [0{,}04609754; 0; 0{,}03097041; 0{,}96666342]$ y el valor óptimo es: $z = 1{,}0437313707393758$

- Para el tercer caso, se utilizaron valores de parámetros en el cual las células proliferativas (P) dominan el resto de estrategias. Estos valores son $a = 0{,}02, b = 0{,}02, c = 0{,}11, d = 0{,}1, e = 0{,}1, f = 0{,}1, g = 0{,}15$. En donde los equilibros por parejas se muestran en la tabla (7)

Competencia	Resultado	Condición
A^+ vs. A^-	A^+ domina	$f, d > a$
A^+ vs. P	P domina	$f, d < a + g$
A^+ vs. C	C domina	$d < a + (e + b), d < a + (c - b)$
A^- vs. P	P domina	$g > 0$
A^- vs. C	C domina	$b < c, e$
P vs. C	P domina	$b + g > c(1 + g), e$

Tabla 7: Equilibrios de Nash para el tercer caso

Los datos introducidos en este caso para el uso del método simplex fueron

$$A = \begin{bmatrix} 1. & 1{,}12 & 1 & 0{,}89 \\ 0{,}108 & 1{,}18 & 1{,}08 & 0{,}97 \\ 1{,}17 & 1{,}25 & 1{,}15 & 1{,}0235 \\ 1{,}1 & 1{,}2 & 0{,}165 & 1{,}09 \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad c = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

De donde, se obtuvo que los coeficientes son $x = [0, 0, 0{,}06131165, 0{,}90815007]$ y el valor óptimo es: $z = 0{,}9694617251624414$. Se consiguió este valor óptimo en 4 iteraciones.

- Finalmente, se consideró el caso en el que existe un equilibrio angiogénico (A^+) y citotóxico (C) en el cual los valores de los parámetros son $a = 0{,}02, b = 0{,}04, c = 0{,}08, d = 0{,}1, e = 0{,}15, f = 0{,}1, g = 0{,}05$. En donde los equilibrios por pareja en este caso se muestran en la tabla (8)

Competencia	Resultado	Condición
A^+ vs. A^-	A^+ domina	$f, d > a$
A^+ vs. P	A^+ domina	$f, d > a + g$
A^+ vs. C	Coexisten	$f < a + (e - b), d > a + (c - b)$
A^- vs. P	P domina	$g > 0, c < 1$
A^- vs. C	C domina	$b < c, e$
P vs. C	C domina	$b + g < c(1 + g), e$

Tabla 8: Equilibrios de Nash para el cuarto caso

Los datos introducidos en este caso para el uso del método simplex fueron

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 1{,}12 & 1 & 0{,}92 \\ 0{,}162 & 1{,}18 & 1{,}08 & 1 \\ 1{,}09 & 1{,}15 & 1{,}05 & 0{,}966 \\ 1{,}13 & 1{,}23 & 0{,}0565 & 1{,}04 \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad c = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{bmatrix}$$

De donde, se obtuvo que los coeficientes son $x = [0{,}03591874, 0, 0{,}06987587, 0{,}91871522]$ y el valor óptimo es: $z = 1{,}0245098372686265$ Se consiguió este valor óptimo en 4 iteraciones.

Las tablas del método simplex generadas en cada iteración se muestran en el archivo *'resultados.txt'* o en el código adjunto.

6. Discusión

Una consideración primordial en la evaluación de regiones de parámetros es el orden relativo de los tres parámetros pertenecientes al uso de citotoxina (b, c, e). El otro determinante principal es cuán extensos son los beneficios básicos y sinérgicos de la producción de factores de crecimiento. Para el primer caso se observó que hubo un dominio estricto por pares ya que la estrategia dominante es la mejor respuesta tanto a sí misma como a la estrategia alternativa, entonces este equilibrio de Nash corresponde a una población monomórfica estratégicamente estable. Por el método gráfico, en la figura (1) se observa que la línea solución efectivamente pasa por el vértice óptimo pero no por toda la región de factibilidad, esto quiere decir que esta no es una solución factible. Además, una estrategia oscilatoria como piedra-papel-tijera no emerge en el juego del fenotipo. Por cada triplete posible, surgen contradicciones internas que impiden el advenimiento de la dinámica cíclica.

Por otro lado, si consideramos que el jugador es una célula cancerígena, la estrategia óptima del oponente (min cx^t) sujeto a las restricciones establecidas en cada caso (variando los parámetros a, b, c, d, e, f y g) se los encontró con facilidad al utilizar el método simplex. Los resultados muestran que los coeficientes obtenidos son los valores que debe tener cada fenotipo (A^+, A^-, P y C) para que la mejor estrategia utilizada por la célula cancerígena tenga un daño mínimo hacia la estrategia del oponente. En los tres últimos casos se encontró la solución del problema en 4 iteraciones.

7. Conclusiones

La capacidad de comprender las interacciones de las células tumorales puede proporcionar información sobre el tratamiento del cáncer y permitir un proceso más refinado a la hora de decidir cómo combatir el crecimiento y el desarrollo del tumor; sin embargo, las capacidades predictivas y de diagnóstico deben ir precedidas en primer lugar por modelos conceptuales como el establecido en este proyecto. El enfoque de la teoría de juegos clásica demostró que cada uno de los fenotipos de células no estromales podría persistir o dominar todas las demás estrategias, ya sea en la competencia por parejas o en juegos donde los cuatro fenotipos son estrategias disponibles. Además, con el método simplex se puede optimizar la estrategia de una célula conociendo los valores adecuados de los parámetros.
Por último, es importante realizar un análisis teórico de los posibles equilibrios del sistema para encontrar valores a los parámetros que den sentido al juego en consideración para su posterior cálculo de solución óptima.

Referencias

[1] Bussard, K.D.; Mutkus, L.; Stumpf, K.; Gomez-Manzano, C.; Marini, F.C. Tumor-associated stromal cells as keycontributorstothetumormicroenvironment.BreastCancerRes.2016,18,84. [CrossRef][PubMed]

[2] Joaquín Pérez, Jose Luis Jimeno, Emilio Cerdá, Teoría de Juegos, PEARSON EDUCACION, 2004.

[3] Basanta, D.; Deutsch, A. A game theoretical perspective on the somatic evolution of cancer. Sel. Top. Cancer Model. 2008, 63, 393–397.

[4] Torres, R. Economía Financiera. Instituto Tecnológico Autónomo de México. 2008, 31, 125-160.