

Dinámica del Cáncer con Cuatro Fenotipos Celulares desde la Perspectiva de Teoría de Juegos

Erika Rivadeneira
Métodos Numéricos

Diciembre 14, 2020



Outline

- 1 Introducción
- 2 Resumen del proyecto
 - Motivación
 - Métodos
- 3 Resultados



Introducción

- 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.
- Al comparar las interacciones estratégicas por pares, se estudia la invasión y la contra-invasión de las células, estableciendo condiciones para el dominio y la existencia de equilibrios monomórficos y polimórficos.



Motivación

- La agrupación de ciertas subpoblaciones sugiere una comprensión de los comportamientos de las células cancerosas que podrían influir en las estrategias de tratamiento futuras.

Resumen

- Se considera la evolución de la composición de los tumores desde la perspectiva de teoría de juegos en juegos clásicos de dos jugadores.
- Las interacciones imponen costos y beneficios a las células participantes que pueden ser plasmados en forma de una matriz de pagos en teoría de juegos.



Interacción de fenotipos (estrategias) :

- A^+ factor angiogénesis : reclutamiento de nutrientes
- A^- célula del estroma : célula neutra
- C citotoxinas : liberan un compuesto químico
- P proliferativas : ventaja reproductiva o metabólica

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

TABLE – Matriz de pagos de cuatro fenotipos de células cancerígenas..

parámetros involucrados :

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

TABLE – Parámetros usados en la dinámica del juego

Método Simplex

Problema de programación lineal

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

donde A es una matriz $m \times n$, c es un vector $1 \times m$ y b es un vector $1 \times n$.

Método Simplex

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

Paso 1. Seleccione una variable de entrada utilizando la condición de optimalidad. Nos detenemos 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 \div Elemento pivote
- ii) Todas las demás filas, incluida la z Nueva fila = (Fila actual) – (Su coeficiente en la columna pivote) \times (Nueva fila pivote). Volver al paso 1.



Problema

minimizar $z = x_1 + x_2 + x_3 + x_4$

sujeto a $x_1 + (1 + d)x_2 + x_3 + (1 - c)x_4 \leq 1$

$$(1 - a + d)x_1 + (1 - a + d + f)x_2 + (1 - a + d)x_3 + (1 - c - a + d)x_4 \leq 1$$

$$(1 + g)x_1 + (1 + d + g)x_2 + (1 + g)x_3 + (1 + g)(1 - c)x_4 \leq 1$$

$$(1 - b + e)x_1 + (1 - b + d + e)x_2 + (1 - b + e)x_3 + (1 - b)x_4 \leq 1$$



Resultados

■ Primer caso

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

$a = 0.02, b = 0.1, c = 0.08, d = 0.09, e = 0.2, f = 0.55, g = 0.03$

Estrategias por parejas :

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	$g > 0$

TABLE – Equilibrios de Nash para el primer caso

Resultados

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

Solución por método gráfico :

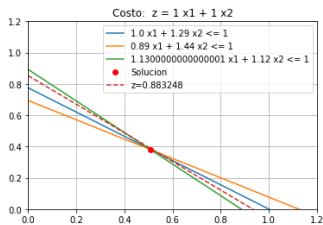


FIGURE – Solución por método gráfico para el caso 1

Resultados en estrategias de cuatro fenotipos

■ Segundo caso : dominancia de las células proliferativas

Parámetros : $a = 0.02, b = 0.02, c = 0.11, d = 0.1, e = 0.1, f = 0.1, g = 0.15$.

Equilibrios por parejas :

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	$b + g > c(1 + g), e$

■ Coeficientes : $x = [0.03591874, 0, 0.06987587, 0.91871522]'$

■ Valor óptimo es : $z = 1.02451$

■ Iteraciones :4

La mejor estrategia del jugador es utilizar A^- un 3.1% de las veces, no utilizar A^+ , utilizar C un 6.9% y utilizar P un 90% de las veces.



CIMAT

Resultados en estrategias de cuatro fenotipos

■ Tercer caso : Equilibrio angiogénico (A^+) y citotóxico (C)

Parámetros : $a = 0.02, b = 0.04, c = 0.08, d = 0.1, e = 0.15, f = 0.1, g = 0.05$

Equilibrios por parejas :

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	$b + g < c(1 + g), e$

■ Coeficientes : $x = [0, 0.90815007, 0.06131165, 0]'$

■ Valor óptimo es : $z = 0.96946$

■ Iteraciones :4

La mejor estrategia del jugador es no utilizar A^- , utilizar A^+ un 90% de las veces, utilizar C un 6.1% y no utilizar P .



CIMAT

Conclusiones

- Comprender las interacciones de las células tumorales puede ayudar a decidir cómo combatir el crecimiento y el desarrollo del tumor cancerígeno.
- El enfoque de la teoría de juegos clásica muestra que cada uno de los fenotipos de células podría persistir o dominar ciertas estrategias de la célula oponente.
- Con el método simplex se puede optimizar la estrategia de una célula estudiando previamente los valores adecuados de los parámetros.



Referencias



Bussard, K.D. ; Mutkus, L. ; Stumpf, K. ; Gomez-Manzano, C. ; Marini, F.C.
Tumor-associated stromal cells as
key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2016, 18, 84.
[CrossRef][PubMed]



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



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



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

