

Relaciones intercelulares en tumores. Una aproximación desde la teoría de juegos evolutivos.

**Intercellular relations in tumors. An
approach from evolutionary game theory.**



Trabajo de Fin de Grado

Lorena Martín Dorta

Tutorizado por Carlos González Alcón y Guido Santos Rosales

Grado en Biología. 2021

Quiero agradecer a mis tutores, Carlos y Guido, por su infinita paciencia y ayuda en la elaboración de este trabajo. Así como a mi amigo Carlos y a mi novio Guillermo que me han ayudado durante todo este tiempo y han sido mi servicio técnico personal.

Índice

Resumen	3
Abstract	3
Introducción	4
Objetivos	10
Material y métodos	10
Software y equipos	10
Construcción del modelo	10
→ Matriz de interacción	12
→ Simulaciones	13
Resultados	15
Tumor tubular	15
Tumor disperso	16
Tumor trabecular	18
Tumor sólido	19
Tumor no estructural	20
Discusión	22
Futuros trabajos	23
Conclusiones	23
Apéndice	24
Bibliografía	24

Resumen

La teoría de juegos se ha estado aplicando para ciencias sociales en tiempos pasados, así como en la actualidad; sin embargo, también se ha visto que resulta útil para modelizar sistemas biológicos. Durante este trabajo, utilizaremos esta teoría para elaborar simulacros en los que comprobaremos la evolución de células normales, células con un solo alelo supresor de tumores y células tumorales que carecen de ambos alelos supresores de tumores. Para ello, se usará un entorno de programación con Python para preparar todas las simulaciones, así como para comprobar los equilibrios a los que tienden los tres tipos de células según la interacción que existan entre ellas.

Palabras clave: *Teoría de juegos, Python, células tumorales, juegos evolutivos, punto de equilibrio*

Abstract

Game theory has been used in social sciences recently; however, it is very useful to make a model of biological systems. In this work, we will use this theory to elaborate simulations where we are going to see the evolution of normal cells, cells with one suppressor allele and tumor cells which do not have any of these alleles. For that, we are going to use a programming environment with Python to do all the simulations, and to see every equilibrium for the three types of cells depending on the interaction between them.

Keywords: *Game theory, Python, tumor cells, evolutionary games, equilibrium point*

Introducción

Según el Instituto Nacional del Cáncer, un tumor es una masa anormal de un tejido cuyas células crecen y se dividen sin control y no sufren una apoptosis apropiada. Existen dos tipos de tumores, los benignos que pueden crecer, pero no se expanden a otras zonas o invaden otros tejidos; y los malignos que pueden invadir y expandirse a otros tejidos, tanto próximos como distantes, causando la muerte del individuo [9]. Estos tumores cancerígenos se distinguen según el tejido donde se originan o la parte del cuerpo donde empezó a formarse. Según su origen histológico, están los carcinomas que surgen en el epitelio y se dividen en adenocarcinoma, si es en un órgano o glándula, y en carcinoma con células escamosas, si se forma en el epitelio escamoso. Este tipo de cáncer afecta especialmente a órganos o glándulas secretoras como la mama, los pulmones, el colon, la próstata o la vejiga. Otro tipo son los sarcomas que se desarrollan en el tejido conectivo o de soporte como los huesos, tendones, cartílago y músculo; el mieloma que se origina en células plasmáticas de la médula ósea y producen algunas proteínas que se encuentran en la sangre; la leucemia que es un cáncer que afecta a la médula ósea y genera una sobreexpresión de glóbulos blancos inmaduros, así como unos glóbulos rojos deficientes que generan anemia; y el linfoma que se desarrolla en glándulas o en nodos del sistema linfático y, al contrario que la leucemia que es más líquido, es más sólido y suele afectar a órganos como el estómago, la mama o el cerebro [10].

En este trabajo, usaremos la morfología de distintos tipos de tumores (Figura 1) para averiguar la interacción que existe entre las células sanas que tienen dos alelos supresores de tumores (A^{++}), células con solo un alelo supresor de tumores (A^{+}) y células cancerosas que no tienen ningún alelo supresor (A^{-}) y así comprobar cómo evolucionan cada uno de ellos.

Estos genes supresores de tumores tienen la capacidad de controlar el desarrollo o incluso impedir la formación de estos. De esta forma, nos centraremos en genes supresores de tumores y el efecto de la coexistencia de distintos polimorfismos de los mismos durante el desarrollo de los tumores. Aunque para este trabajo no se ha escogido ningún gen concreto, existen varios genes que se han comprobado que controlan el desarrollo de los tumores. Para detectar estos genes supresores de tumores, se miran las deleciones o alteraciones de cromosomas que

se piensa que están relacionados con tumores o son susceptibles de padecerlos; posteriormente, se puede comprobar al mostrar una pérdida de función de dicho gen, ya sea por una mutación en uno de los alelos y pérdida del segundo por una delección; por una mutación en ambos alelos; o por la delección de ambos alelos [8]. Para este trabajo, se tomará el primer caso donde muta uno de los alelos.

Uno de estos genes es el p53 que regula los ciclos celulares y se ha observado que, cuando este gen está mutado, aparece en más de la mitad de los cánceres y suele aparecer mutado en los cánceres de mama y de ovario, además de cáncer de pulmón [19]. Estos cambios pueden ser por mutaciones de cambio de sentido que reducen su homogeneidad, de tal forma que se produce una proteína deficiente [7]. Además del gen p53, está el gen rb cuya alteración puede producir una desregulación de la proliferación celular; el gen BRCA1 y 2 que están relacionados con el cáncer de mama y de ovario; así como los genes APC y MCC que controlan los pólipos adenomatosos y que, si están mutados, sufren un descontrol y pasan de ser benignos a causar cáncer [8].

Tal y como se dijo anteriormente, se tomaron como referencia imágenes de estructuras de tumores reales y que se pueden observar en la Figura 1. Uno de estos es una morfología trabecular cuyo caso real es el tumor trabecular hialinizante de la tiroides (HTT). Este tumor tiene células ovaladas o columnares con un citoplasma acidófilo, un núcleo ovalado con grandes muescas y pseudoinclusiones, además de pequeños nucleolos. También es frecuente que tenga cuerpos de color amarillo [11]. Otra morfología es la tubular que se corresponde con carcinomas, estos se suelen observar en personas de avanzada edad y suelen ser más pequeños y con pocos nódulos involucrados. Este tipo de tumor está involucrado en un cáncer invasivo de mama, pero que tiene una evolución más favorable respecto a otros tumores de este tipo y no es tan agresivo. Se caracteriza por tener receptores positivos de estrógenos siempre y, usualmente, para el receptor de progesterona [12][13]. Con respecto a los tumores sólidos, estos secretan factores pro-angiogénicos donde los más importantes son los factores de crecimiento endotelial vascular y de fibroblásticos básicos [14]. Uno de los tipos de tumores de este tipo es el tumor celular perivascular epitelioides o también conocido como PEComa que está compuesto por células perivasculares [15]. Asimismo, para el tumor no estructural, se ha visto que la membrana extracelular tiene una familia de proteínas no estructurales llamadas CCN que, en un sistema enfermo, puede llegar a favorecer el desarrollo del tumor por medio de la proliferación celular, invasión y

metástasis [16]. Además, se ha visto que muchos cánceres que involucran la submucosa, como puede ser el cáncer colorrectal, tienen un patrón no estructural [17]. Respecto a los tumores dispersos, se ha visto que también están involucrados en el cáncer de mama [6].

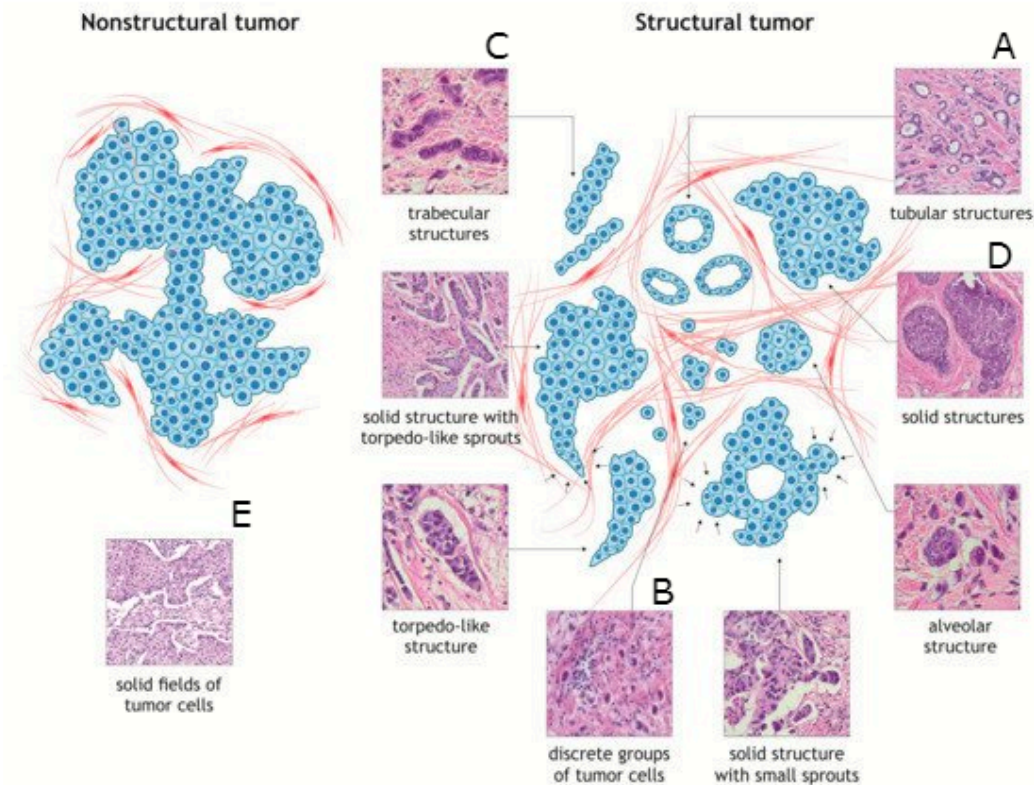


Figura 1. Ejemplos de distintos tipos de tumores para luego elaborar las imágenes que se usarán para el posterior análisis. [6]

Hoy en día los modelos matemáticos y computacionales se usan cada vez más debido a que ayudan a la interpretación de datos que se obtienen de los proyectos e investigaciones genómicas y proteómicas. Estos modelos permiten, por medio de simulaciones, elaborar hipótesis y posibles experimentos a partir de complejos procesos biológicos [18]. Uno de los modelos matemáticos que existen y que se plantea en este trabajo es la teoría de juegos.

La teoría de juegos se centra en estudiar las decisiones que pueden ser algo propio del individuo como pasar el día en la playa o en la montaña, así como involucrar a varias personas como podría ser pagar o no impuestos. Estas decisiones se observan desde un punto de vista matemático de tal manera que se pueden modelizar [1]. La forma más sencilla de expresar un juego es mediante su matriz de pagos. Esta matriz de pagos se corresponde con la recompensa que obtienen los participantes al plantear distintas acciones o estrategias. Uno de los

ejemplos más usados y representativos de esta teoría es el “Dilema del prisionero”. Este juego consiste en dos presos que han sido atrapados juntos, pero son encerrados en celdas diferentes y se les interroga por separado. A cada prisionero, se le ofrece las mismas estrategias a elegir, o bien confiesa y se le reduce la condena y aumenta la condena del otro prisionero o no confiesa. No obstante, existe la posibilidad de que ninguno de los dos prisioneros confiese y tienen una condena reducida o que ambos confiesen y tengan una condena mayor (Tabla 1). Aunque ambos prisioneros hayan acordado no confesar para reducir la condena, la idea de obtener un pago mayor, que en este caso sería quedar libre, será tentación suficiente para que ambos prisioneros se planteen confesar y acaben los dos con la condena más alta [1].

	B confiesa	B no confiesa
A confiesa	5 años cada uno	A libre B 10 años
A no confiesa	A 10 años B libre	1 año cada uno

Tabla 1. Matriz que muestra los pagos que obtiene cada preso según la estrategia que decida seguir.

Otro de los ejemplos clásicos es el “Juego del gallina” que consiste en dos conductores que se cruzan en una calle muy estrecha y solo puede pasar uno de los dos. De esta forma, el que llegue antes a la calle pasará primero, mientras que el otro tendrá que esperar y pasar después. Si ambos conductores van despacio, pueden llegar a pasar los dos por la calle sin producir grandes daños, pero, por otro lado, si ambos deciden ir muy rápido para llegar antes, corren el riesgo de chocar y sufrir un accidente (Tabla 2). Ambos conductores, al igual que en el ejemplo del dilema del prisionero, pueden escoger una estrategia u otra. En este ejemplo, se puede ver de forma más clara el equilibrio de Nash (pago que se encuentra redondeado en la Tabla 2). Este equilibrio sucede cuando ambos jugadores deciden una estrategia y ninguno de ellos tiene incentivos para desviarse unilateralmente de lo decidido [2].

	lento	rápido
lento	3 3	4 0
rápido	0 4	-1 -1

Tabla 2. Matriz de pagos del juego del gallina. Se han redondeado los pagos que corresponden a los dos equilibrios de Nash del juego: (lento,rápido) y (rápido, lento).

Estos juegos siguen unas estrategias puras, ya que se elige una estrategia u otra teniendo en cuenta el pago que se quiera obtener que, por lo general, siempre será el más alto. No obstante, también hay estrategias mixtas donde la estrategia que se sigue es aleatorizar estas estrategias puras. Un ejemplo de esto es el juego de “Cara o cruz” en la que cada jugador puede elegir entre ‘cara’ o ‘cruz’; uno de los jugadores gana si ambos eligen lo mismo y el otro si eligen diferente. Si cada uno de los jugadores escoge una de estas estrategias al azar, cada jugador ganará la mitad de las veces que es el mejor resultado que pueden llegar a tener y, por tanto, se considera un equilibrio de Nash [2].

En el juego “Halcones y palomas”, los jugadores pueden tomar una estrategia de ser agresivo u otra estrategia de ser más pasivo. El pago de este juego es similar al de la Figura 2 [2]. Este juego se usa más en biología, ya que puede predecir el comportamiento de los animales, según si estos actúan de forma agresiva o no donde los que son más agresivos tienen un pago mayor si el otro animal es más pasivo, pero, si ambos son agresivos, tienen un pago menor, ya que corren el riesgo de salir heridos y pueden llegar a morir a causa de esas heridas; no obstante, si todos actúan de una forma más pasiva, el pago es menor que si uno actúa de forma agresiva y el resto no, pero sigue siendo más alta que si todos actúan de forma agresiva y tienen el beneficio que ninguno de ellos sale herido de ese enfrentamiento.

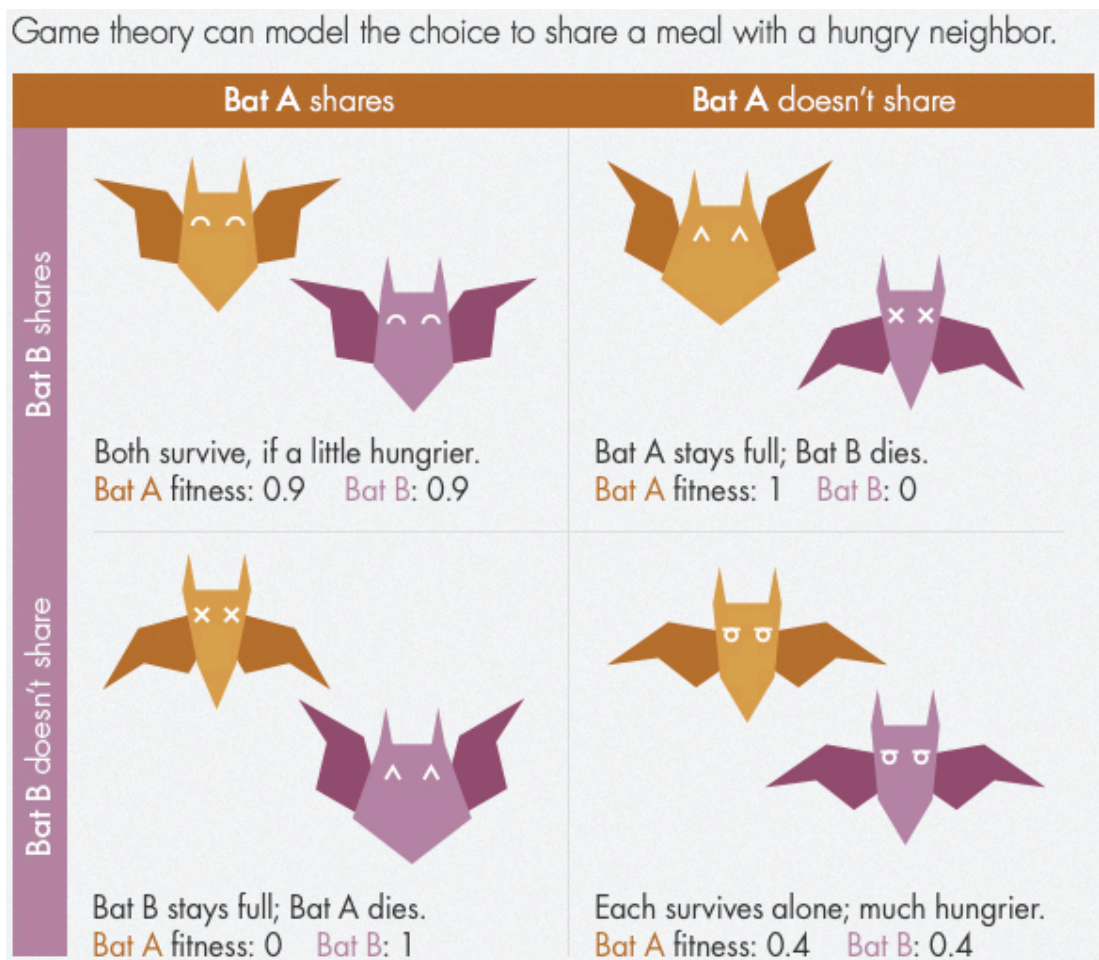


Figura 2. Ejemplo de juego biológico similar al juego del dilema del prisionero donde se pueden ver las distintas estrategias que puede seguir cada murciélago.[5]

Asimismo, en un contexto más biológico, esta teoría de juegos se centra en los genes que pueden replicarse por sí mismos y determina las distintas estrategias que pueden seguir los animales y plantas. Estos conjuntos de genes los llamamos replicadores y, según su adaptación o *fitness*, les darán una mayor ventaja o no a los seres vivos. A partir de este concepto, se pueden establecer modelos matemáticos para ver cómo evoluciona una fracción de la población y cómo afecta el *fitness* individual de las especies, así como la media de toda la población hasta llegar a uno o varios equilibrios [2].

En este trabajo, usaremos la teoría de juegos evolutivos para ver las estrategias que puede seguir un tejido. Las estrategias que se plantean son los tres tipos de células (sanas, con un alelo y sin ningún alelo) que actúan como replicadores, con el fin de averiguar los equilibrios, así como comprobar si hay diferencias entre varios tipos de modelos.

Objetivos

Nuestro objetivo será ver la evolución de los distintos tipos de tumores aplicando la teoría de juegos para realizar distintas simulaciones y poder comprobar los distintos equilibrios que puedan seguir teniendo en cuenta las interacciones que sufren las células en cada uno de ellos y, de esta forma, averiguar si, dependiendo del tumor, es más probable que alcance un tipo de equilibrio u otro.

Material y métodos

→ Software y equipos

Para realizar este trabajo, se realizaron diversos modelos matemáticos por medio del lenguaje de programación Python en su versión 3.8.5 en el entorno de desarrollo integrado (IDE) Visual Studio Code, además de Collaboratory que es un entorno de programación de Google para compartir el código. Además, se han utilizado diversas librerías como *Numpy* para trabajar con las matrices y vectores; *Matplotlib* que permite realizar gráficas en Python; *egtpplot* que permite realizar gráficas más específicas que muestran los equilibrios; así como las librerías de *Pillow* cuyos módulos permiten tratar imágenes. Para dibujar los tumores, se utilizó el programa de dibujo Paint tool Sai.

Todo esto ha sido realizado en un ordenador de sobremesa cuyo sistema operativo es Windows 7, un i7 como procesador, 32 GB de RAM y una 1050 Ti como tarjeta gráfica.

→ Construcción del modelo

Durante la realización de este trabajo, se tomó como referencia partes del trabajo de Khadem, Kebriaei, & Veisi [3] para la elaboración de la matriz de pagos, las ecuaciones para calcular las derivadas, así como la idea de las tres células con los distintos alelos supresores de tumores.

Parte de las ecuaciones que se usaron para elaborar la función que calcula las derivadas (disponible en el código que se encuentra en el apartado “Apéndice”), fueron las fórmulas que se muestran a continuación.

$$x'_i = x_i (f_i - M), \quad i = 1, 2, 3 \quad \text{Ecuación 1}$$

$$M = Fx \quad \text{Ecuación 2}$$

La Ecuación 1 representa la ecuación diferencial final para cada una de las poblaciones de células que se van a analizar en este trabajo, donde x son la proporción de cada una de las células, por lo que la suma total es igual a uno, f representa la fitness media que se calcula teniendo en cuenta la matriz de pagos y de interacciones, además de la proporción de células. Por otro lado, F es la representación de cada fitness para cada población de células y M indica la fitness media. Esto nos permite averiguar si una población va a aumentar su población o no, ya que, si la fitness de una población de células es mayor que la fitness media, esta aumenta; mientras que, si la fitness es menor que la fitness media, la población disminuye [3].

Asimismo, la matriz de pagos relaciona el pago que obtiene cada tipo de célula, tanto para el pago que recibe ella misma, como el pago que recibe al interactuar con otras células (Tabla 3).

$$P = \begin{matrix} & \begin{matrix} s_1 & s_2 & s_3 \end{matrix} \\ \begin{matrix} s_1 \\ s_2 \\ s_3 \end{matrix} & \begin{bmatrix} \alpha & \alpha - \delta & \alpha - \epsilon \\ \beta - \eta + \delta' & \beta - \eta & \beta - \eta - \theta \\ \gamma - \lambda + \epsilon' & \gamma - \lambda + \theta' & \gamma - \lambda \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Tabla 3. Matriz de pagos donde s_1 se corresponde con las células sanas; s_2 son las células con un alelo supresor de tumores; y s_3 se trata de las células cancerígenas con ningún alelo supresor de tumores.

Esta matriz de pagos está compuesta por varios parámetros. El parámetro α se corresponde al pago que reciben las células A^{++} al competir con ellas mismas. Esto mismo se aplica para los parámetros β y γ para las células A^{+-} y A^{-} respectivamente. El parámetro η es el daño del sistema inmune hacia las células A^{+-} y lo mismo se aplica para λ , pero para las células A^{-} . El parámetro δ representa el daño que sufren las células A^{++} por parte de las células A^{+-} , por tanto, el parámetro δ' es el beneficio que obtienen estas células de dicha interacción. El parámetro ϵ es el daño que sufren las células A^{++} causado por las células A^{-} y ϵ' es el beneficio que obtienen estas últimas. Por último, el parámetro θ y θ' es lo mismo que los otros dos parámetros anteriores, pero para la interacción entre las células A^{+-} y A^{-} .

Según esta matriz de pagos, se procedió a elaborar una matriz con los pagos que obtienen las células al interaccionar con ellas mismas y con las otras células (Tabla 4).

$$P = \begin{bmatrix} 1 & 0.8 & 0.6 \\ 0.8 & 0.7 & 0.5 \\ 0.7 & 0.8 & 0.5 \end{bmatrix}$$

Tabla 4. Matriz de pagos que se usará para averiguar los equilibrios a los que tienden las células en los distintos tumores.

Esta matriz de pagos nos indica el pago que obtienen cada tipo de célula. Por ejemplo, para las células sanas cuando interaccionan consigo mismas, obtienen un pago de 1; mientras que cuando interaccionan con las células A^+ y A^- , su pago es de 0.8 y 0.6 respectivamente. Lo mismo ocurre para las células A^+ y A^- en las dos filas siguientes de la matriz. Estos pagos son la recompensa que obtienen cada una por las interacciones que realizan.

→ Matriz de interacción

Esta matriz de interacción representa la probabilidad de que interaccionen los tres tipos de células con cada una de ellas, ya sea con ellas mismas o con otras distintas.

Para elaborar la matriz de interacción, se tomó como referencia fotografías de estructuras de tumores reales (Imagen 1, [6]) y se hicieron dibujos, por medio de un programa de dibujo, según el código RGB (Red, Green, Blue) de tal forma que obtenemos colores puros. El color azul representa a las células A^{++} ; el color verde son las células A^+ ; mientras que el color rojo muestra las células A^- . Los dibujos que se van a realizar se corresponden con un tumor no estructural, un tumor trabecular, un tumor tubular, un tumor sólido y un tumor disperso. Se analizaron los píxeles de cada dibujo de tal manera que cada píxel se corresponde con una célula. Asimismo, gracias a una función de la librería *Pillow*, se procedió a identificar los píxeles que hay alrededor que indicarían la interacción que existe entre los tres tipos de células. Esta matriz luego se usará para los cálculos de la derivada nombrada en el apartado anterior.

→ Simulaciones

Para elaborar las gráficas de los equilibrios de cada tipo de células, se usó partes del código de Mirzaev, Williamson & Scott [4]. Estas gráficas se forman teniendo en cuenta los puntos de la derivada obtenidos anteriormente, así como la matriz de pagos y de interacciones. El resultado final es una gráfica con forma de triángulo llamado simplex.

Estas tres poblaciones van a cambiar durante el tiempo (en nuestro caso $t=50$) según los pagos que reciban de cada interacción, tanto entre células distintas como entre ellas mismas, así como por esta propia interacción. De tal forma que, en la Figura 4, podemos observar cómo va evolucionando la población de células para uno de nuestro ejemplos. En esta gráfica, se puede comprobar que las células sanas predominan, mientras que el resto de poblaciones desaparece. Si combinamos estas tres trayectorias en una sola para comprobar cómo varía con el tiempo, podemos luego representarla en el simplex que mostrará los equilibrios a los que tienden nuestras poblaciones de células. En esta Figura 3, podemos ver como, a partir de las condiciones iniciales (donde A^{++} es 0.3, A^{+-} vale 0.2 y A^{-} es 0.5), al final se dirige esa misma trayectoria hacia el vértice del triángulo donde solo hay una población de células sanas (A^{++}) que se mantiene estable. Este simplex representa las coordenadas en dos dimensiones de todos los puntos que se corresponden con la posición y la dirección que toman el conjunto de todas las células. De esta forma, podemos ver hacia dónde se dirigen todas las células hasta llegar a un equilibrio.

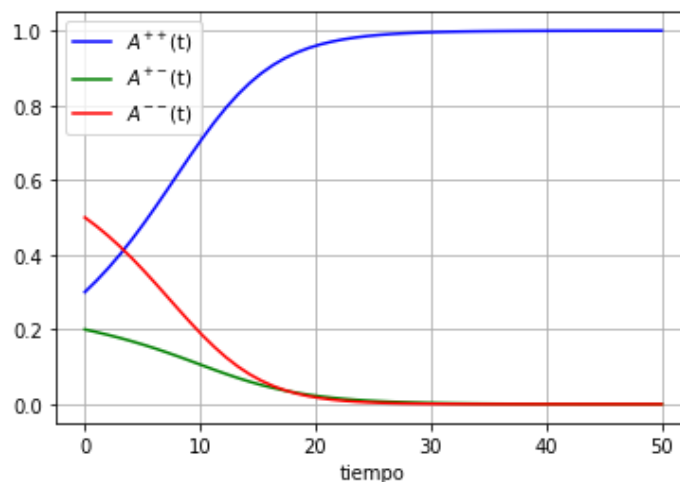


Figura 3. Evolución de las tres poblaciones de células respecto al tiempo para el caso del tumor no estructural.

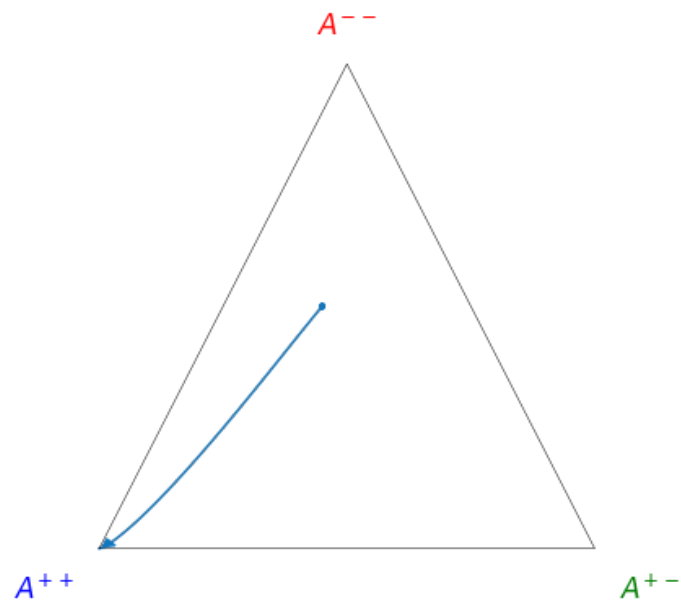


Figura 4. Simplex donde se ve abajo a la izquierda la trayectoria que siguen las células hasta llegar al equilibrio estable donde solo hay células sanas.

Todo el código que se usó para elaborar la función que hace la derivada; el simplex que muestra los equilibrios; así como el código que calcula la matriz de interacciones, puede encontrarse en el apartado “Apéndice” al final de este trabajo.

Resultados

Para las siguientes simulaciones, se han propuesto distintas matrices de interacción según las relaciones entre las células de los diferentes tipos de tumores, además de tener en cuenta la matriz de pagos nombrada anteriormente. Se han representado los distintos equilibrios en un simplex cuyos vértices indican la proporción final de células a las que se dirigen.

→ Tumor tubular

En este caso, la matriz de interacción que se obtuvo se muestra en la Tabla 5 y en la Figura 7 se muestra el gráfico que representa los equilibrios. La Figura 5 es la imagen de referencia que se tomó para realizar esta matriz de interacción. Asimismo, la Figura 6 representa el tumor tubular real del que se tomó la referencia que se corresponde al panel A de la Figura 1.

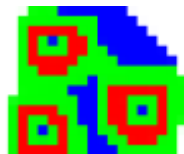


Figura 5. Representación de un tumor tubular.

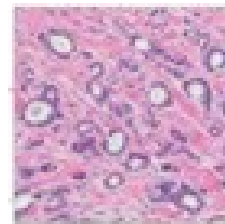


Figura 6. Tumor tubular..

R =	<hr/>		
	0.41	2.59	6.63
	2.56	5.98	1.73
	4.84	4.5	0.83
<hr/>			

Tabla 5. Matriz de interacción (R) para la representación de un tumor tubular.

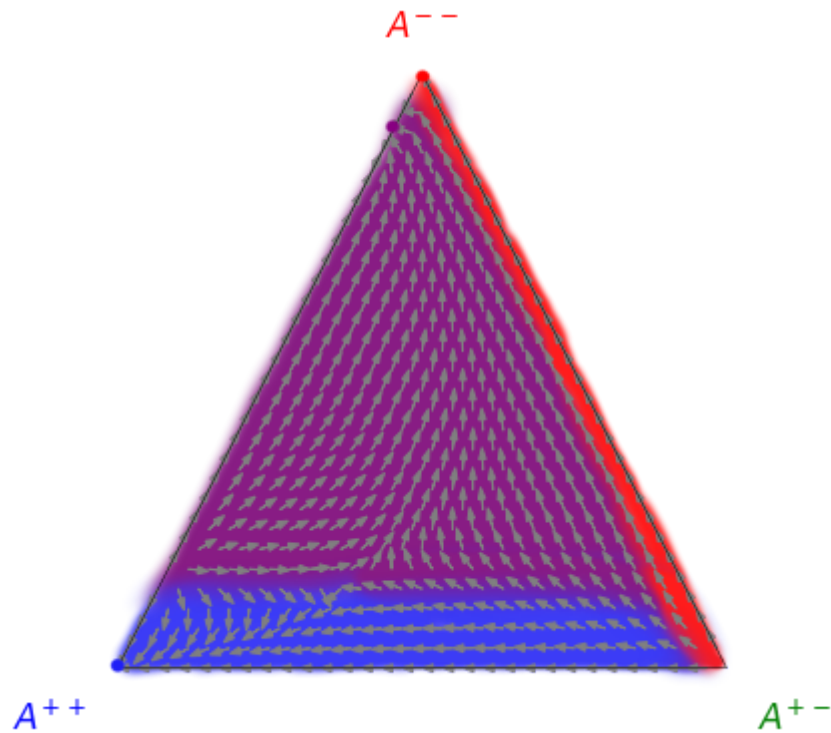


Figura 7. Campo de direcciones que muestra los equilibrios a los que llegan las tres poblaciones de células para un tumor tubular.

Como se puede observar en la Figura 7, la zona de color rojo indica un equilibrio donde las células que indican esa dirección tienden hacia el punto rojo que representa una población donde solo hay células cancerosas. La zona de color azul representa la dirección que siguen las células hasta alcanzar otro equilibrio final que se representa con el punto de color azul donde solo hay células sanas y es el resultado más deseado. Por último, la zona de color morado indica la trayectoria que siguen las células hasta llegar al correspondiente punto donde se alcanza un equilibrio en el que hay células sanas y células cancerosas.

→ Tumor disperso

A continuación, se muestra en la Tabla 6 la matriz de interacciones, en la Figura 8 se muestra la imagen que se usó como referencia y en la Figura 10 se puede observar el simplex que muestra los equilibrios. Como referencia para realizar el dibujo, se usó el tumor disperso mostrado en la Figura 9 que se corresponde con el panel B de la Figura 1.

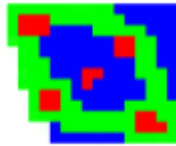


Figura 8. Representación de un tumor disperso que será usado para calcular la matriz de interacciones.

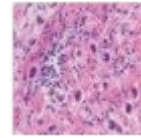


Figura 9. Tumor disperso.

$$R = \begin{bmatrix} 1.18 & 2.53 & 7.04 \\ 1.91 & 6.37 & 2.7 \\ 4.68 & 5.21 & 3.04 \end{bmatrix}$$

Tabla 6. Matriz de interacción (R) para la representación de un tumor disperso.

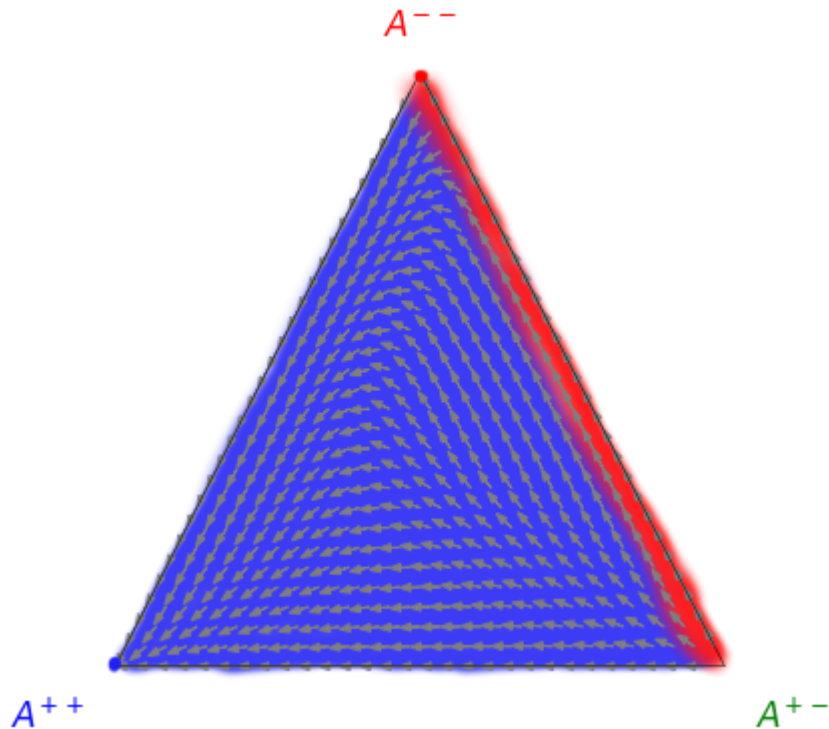


Figura 10. Campo de direcciones que muestra los equilibrios a los que tienden las tres poblaciones de células para un tumor disperso.

Respecto a la Figura 10, podemos observar una situación favorable donde la zona de color rojo representa el caso donde las células se dirigen a una zona perjudicial donde solo existen células cancerosas; mientras que la zona azul representa esta situación deseada donde todas las células son sanas.

→ Tumor trabecular

La matriz de interacción para este tumor se encuentra representada en la Tabla 7, la Figura 11 muestra la imagen de referencia y la Figura 13 representa los distintos equilibrios. Para la referencia de este dibujo, se usó el panel C de la Figura 1 que se muestra en la Figura 12.

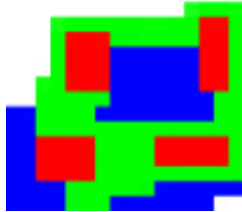


Figura 11. Dibujo de un tumor trabecular que se usó de referencia para obtener la matriz.

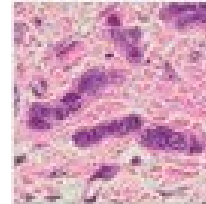


Figura 12. Tumor trabecular

R =			
	0.74	1.63	7.04
	2.49	6.57	2.15
	5.57	3.09	1.12

Tabla 7. Matriz de interacción (R) para la representación de un tumor trabecular.

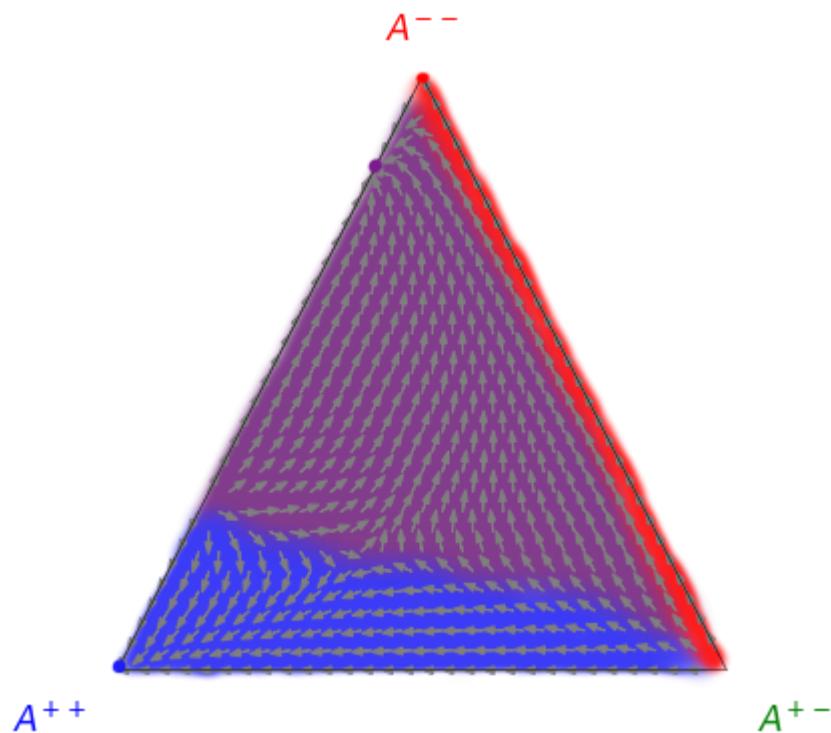


Figura 13. Campo de direcciones que muestra los equilibrios a los que tienden las tres poblaciones de células para un tumor trabecular.

En este caso, podemos ver una situación similar al que encontramos en el tumor tubular donde hay tres zonas. La zona roja representa la trayectoria que siguen las células hasta llegar a un equilibrio donde solo hay células cancerosas; la zona azul es la trayectoria que siguen hacia la zona favorable donde todas las células son sanas; y la zona morada indica la trayectoria hacia ese punto donde conviven células sanas y células cancerosas.

→ Tumor sólido

En la Figura 14, se muestra el dibujo para representar el tumor sólido con el que se elaborará la matriz de interacción de la Tabla 8. Asimismo, en la Figura 16 se representan los equilibrios a los que tienden las tres poblaciones de células. La referencia de la imagen real para hacer este dibujo se ve reflejada en la Figura 15, esta se corresponde con el panel D de la Figura 1.

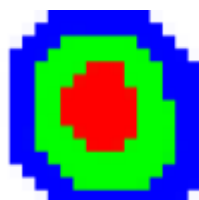


Figura 14. Dibujo de un tumor sólido.

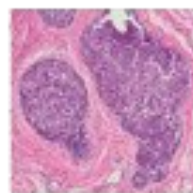


Figura 15. Tumor sólido

$R =$	$\begin{bmatrix} 1.06 & 2.38 & 7.67 \\ 0.85 & 6.68 & 1.63 \\ 6.67 & 3.43 & 3.4 \end{bmatrix}$
-------	---

Tabla 8. Matriz de interacción (R) que se obtuvo para el tumor sólido.

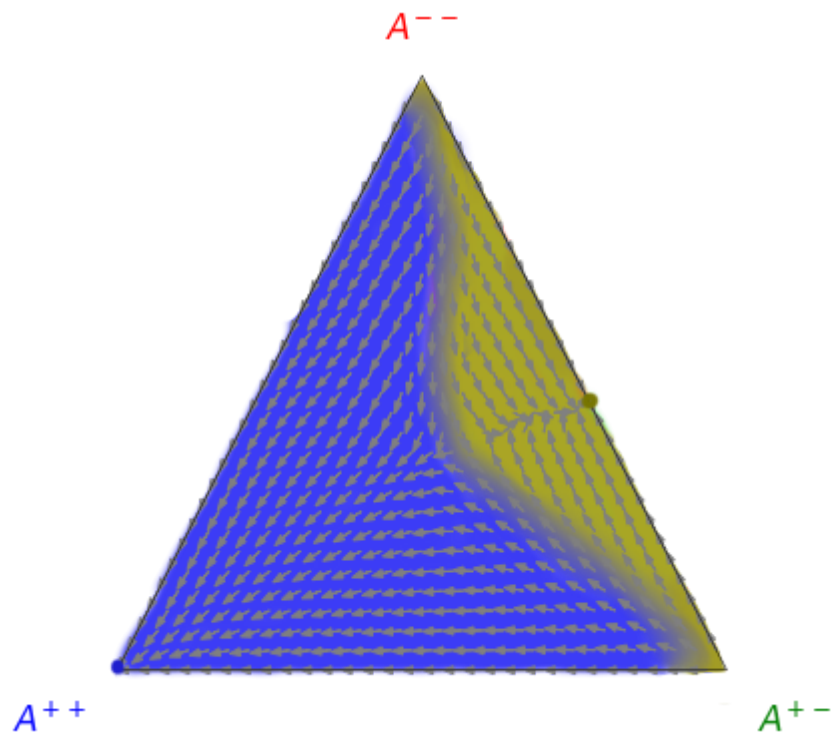


Figura 16. Representación de los equilibrios que se obtuvieron para un tumor sólido donde se pueden ver los equilibrios a los que tienden las tres poblaciones de células.

Respecto a la Figura 16, podemos ver dos cuencas de atracción. La de color azul representa la dirección que siguen las células hacia el estado deseado donde solo hay células sanas; mientras que la zona de color beige, indica la trayectoria que siguen hasta llegar a un punto donde hay células cancerosas y células con solo un alelo supresor de tumores.

→ Tumor no estructural

Por último, en la Figura 17 se observa el dibujo para un tumor no estructural, en la Tabla 9 se muestra los valores que se obtuvieron para su matriz de interacción y en la Figura 19 la correspondiente representación para comprobar los diversos equilibrios a los que tendían las tres poblaciones de células. Al igual que los anteriores, la imagen de referencia se corresponde con el panel E de la Figura 1 y se muestra en la Figura 18.

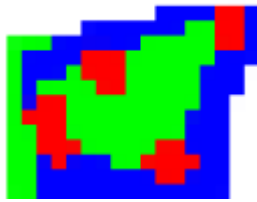


Figura 17. Representación de un tumor no estructural.

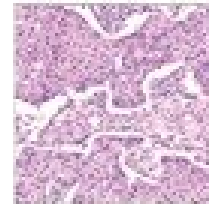


Figura 18. Tumor no estructural

R =			
	1.49	2.2	7.27
	1.56	6.42	2.17
	5.51	2.62	2.8

Tabla 9. Matriz de interacción (R) que se obtuvo para el tumor no estructural.

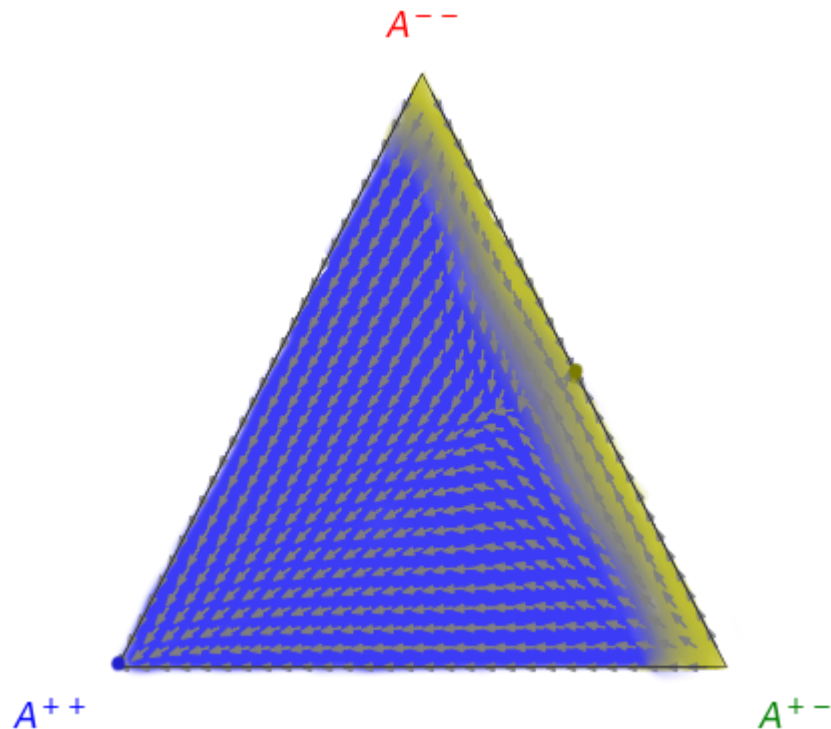


Figura 19. Representación de los equilibrios a los que tienden las tres poblaciones de células para el caso del tumor no estructural.

En la Figura 19, podemos ver también una representación similar al tumor anterior donde solo hay dos zonas. La zona azul indica la trayectoria de las células hasta llegar a la situación favorable donde solo hay células sanas; y la zona beige que representa la dirección que siguen las células hasta llegar a una situación donde hay células cancerosas y células con solo un alelo supresor de tumores.

Discusión

Como se puede comprobar, las gráficas con los equilibrios de los tumores trabecular y tubular son muy similares, al igual que las gráficas del tumor sólido y del tumor no estructural. A pesar de estas diferencias, se puede ver que, en todos los casos, hay una región donde las células se dirigen a una zona estable favorable donde solo hay células sanas. Asimismo, podemos ver que, de todos los tumores, el más favorable es el tumor no estructural, ya que no alcanza nunca una situación donde todas las células son cancerosas y la situación más desfavorable que presenta es muy estrecha y tienen células, tanto cancerosas como células con un solo alelo, que no representa una amenaza tan grande como la situación donde solo hay células cancerosas. Por otro lado, el tumor más peligroso es el tubular, ya que la zona azul, que indica la trayectoria de las células hasta la situación favorable donde solo hay células sanas, es más pequeña que en su semejante, el tumor trabecular. Además de esto, presenta una zona que, aunque es pequeña, acaba en una situación desfavorable donde solo hay células cancerosas; además de otra zona donde hay células cancerosas y células sanas que, al estar tan cerca del extremo donde solo hay células cancerosas, es posible que acabe teniendo unos síntomas más propios de un sistema canceroso.

Si nos centramos en el tumor disperso, podemos observar que solo una parte concreta de las células A^+ se mantienen de forma que llegan a un equilibrio donde predominan las células cancerosas; no obstante, es un equilibrio muy frágil y, con la mínima desviación, acaba llegando a un equilibrio donde todas las células se dirigen hacia un equilibrio estable de células sanas (A^{++}).

Respecto a las gráficas de los tumores trabecular y tubular, vemos que se repite el mismo fino equilibrio que en el tumor disperso; sin embargo, podemos comprobar que existen dos equilibrios más según la cantidad de células sanas que hayan, ya que, si es inferior a ese valor, se tiende al equilibrio estable de células sanas deseado, pero, si es superior a ese valor, la población de células tiende a un punto donde hay células sanas (A^{++}) y células cancerosas (A^-).

Por último, para el caso de las gráficas de los tumores dispersos y no estructurales, podemos comprobar que no se llega en ningún caso a una situación donde solo haya células cancerosas. Asimismo, se puede observar que, al igual que el caso anterior, existen dos equilibrios. Uno de estos equilibrios es la situación

favorable donde todas las células son sanas y cuya región donde van las células es mayor que la del resto. El otro equilibrio que se puede ver es cuando se alcanza, aproximadamente, la mitad de células cancerosas y de células que solo poseen un alelo supresor de tumores (A^{+}) sin que existan células sanas.

A pesar de estos resultados favorables, hay que tener en cuenta que, en este trabajo, no se tomaron en cuenta muchos parámetros que pueden afectar a la generación y el desarrollo de los tumores y los valores de la matriz de pagos fueron un poco arbitrarios; sin embargo, nos ha valido para demostrar el potencial que tiene la teoría de juegos para predecir cómo pueden evolucionar los tumores según las distintas estrategias que siga (los tres tipos de células), así como la interacción entre estas.

→ Futuros trabajos

Para un próximo trabajo siguiendo esta línea, se puede indagar más en la matriz de pagos de forma que tenga en cuenta varios parámetros, como pueden ser las hormonas y/o fármacos que actúen para llegar a obtener una matriz de pagos similar a la nuestra. Asimismo, también se puede intentar analizar imágenes de tumores reales que pueden, así se podría llegar a obtener una matriz de interacción más fiable que la que hemos obtenido nosotros por medio de dibujos simplificados de estos.

Además, habría que comprobar si, con estas condiciones y parámetros, nuestras simulaciones son efectivas y pueden predecir de forma fiable el desarrollo y evolución de los tumores.

→ Conclusiones

A pesar de las diferencias que existen entre las distintas interacciones que hay de los diferentes tumores, en todos ellos se llega a la situación favorable en la que solo tenemos una población de células sanas con ambos alelos supresores de tumores. De esta forma, podemos comprobar que, para una misma matriz de pagos, la facilidad para llegar a esta situación favorable también depende de la interacción de las células y, por tanto, del tipo de tumor donde será más rápido y fácil en algunos tipos de tumores, como los tumores dispersos y no estructurales, que en otros.

In spite of the differences between the interaction of the different tumors, all of them managed to get to the favorable situation where we only have one population of healthy cells with both tumor suppressor alleles. In this way, we can check that, for the same payoff matrix, the easiness to get this favorable situation also depends on the interaction between the cells and, by that, the type of tumor where it would be easy and quickly for some of them, like nonstructural and discrete groups of tumoral cells, than the others.

Apéndice

El código que dibuja y representa el simplex y los equilibrios se puede encontrar en el siguiente enlace:

<https://colab.research.google.com/drive/1ee6jGZ4qrZSSgTZKdus6q6FKmxzo1N6S?usp=sharing>

Asimismo, el código que calcula la matriz de interacción en base a las imágenes de los tumores es el siguiente:

<https://colab.research.google.com/drive/1W2YmTZ0epiJHzD7NUp63EbhqY0iQLjA-?usp=sharing>

Bibliografía

- [1] Sicilia Rodríguez, J., González-Alcón, C. 2000. *Teoría de juegos: la matemática del conflicto*. Números vol 43-44, pp.263-267. <http://www.sinewton.org/numeros/numeros/43-44/Articulo53.pdf>
- [2] Binmore, K., 2008. *Game theory*. Oxford: Oxford University Press, pp.1-36,57-88,117-140.
- [3] Khadem, H., Kebraie, H., and Veisi, Z., 2017. *Inactivation of tumor suppressor genes and cancer therapy: An evolutionary game theory approach*. Mathematical Biosciences, 288, 84-93. [doi: 10.1016/j.mbs.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.03.001)
- [4] Mirzaev I., Williamson D. and Scott J., 2019. *egtplo: A Python Package for 3-Strategy Evolutionary Games*, <https://doi.org/10.1101/300004>
- [5] Singer, E., 2015. *Game Theory Explains How Cooperation Evolved*. Retrieved 18 May 2021, from <https://www.quantamagazine.org/game-theory-explains-how-cooperation-evolved-20150212/>
- [6] Gerashchenko, T. S., Novikov, N. M., Krakhmal, N. V., Zolotaryova, S. Y., Zavyalova, M. V., Cherdynseva, N. V., Denisov, E. V., et al., 2019. *Markers of Cancer Cell Invasion: Are They Good Enough?* Journal of Clinical Medicine, 8(8), 1092. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jcm8081092>

- [7] Lamperska, K., 1997. *Analysis of mutations in tumour suppressor gene p53 in breast cancer patients from poznan area*. Reports Of Practical Oncology, 2(2), 46. doi: [10.1016/s1428-2267\(97\)70125-x](https://doi.org/10.1016/s1428-2267(97)70125-x)
- [8] Sherbet, G., & Lakshmi, M., 1997. *Tumour suppressor genes*. The Genetics Of Cancer, 171-182. doi: [10.1016/b978-012639875-5/50013-3](https://doi.org/10.1016/b978-012639875-5/50013-3)
- [9] NCI Dictionary of Cancer Terms. Retrieved 2 June 2021, from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor>
- [10] Cancer Classification | SEER Training. Retrieved 2 June 2021, from <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
- [11] Liu, Y., Huang, X., Hu, Y., Wang, F., Du, T., He, W., Chen, L., Lang, B., Pu, Q., & Chen, H., 2017. *Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: a clinicopathological analysis of four cases and review of the literature*. International journal of clinical and experimental pathology, 10(7), 7616–7626. PMID: [31966606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31966606/)
- [12] Diab, S., Clark, G., Osborne, C., Libby, A., Allred, D., & Elledge, R., 1999. *Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Tubular and Mucinous Breast Carcinomas*. Journal Of Clinical Oncology, 17(5), 1442-1442. doi: [10.1200/jco.1999.17.5.1442](https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.5.1442)
- [13] Stauber, J., Chevli, N., Haque, W., Messer, J., Farach, A., & Schwartz, M. et al., 2021. *Prognostic impact of radiation therapy in tubular carcinoma of the breast*. Radiotherapy And Oncology, 159, 202-208. doi: [10.1016/j.radonc.2021.03.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.009)
- [14] Wcislo, G. (2014). *Resveratrol Inhibitory Effects against a Malignant Tumor*. Polyphenols In Human Health And Disease, 2, 1269-1281. doi: [10.1016/b978-0-12-398456-2.00096-7](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-398456-2.00096-7)
- [15] Cheng, L., Lopez-Beltran, A., MacLennan, G., Montironi, R., & Bostwick, D., 2020. *Neoplasms of the Urinary Bladder*. Urologic Surgical Pathology, 230-321.e19. doi: [10.1016/b978-0-323-54941-7.00006-2](https://doi.org/10.1016/b978-0-323-54941-7.00006-2)
- [16] Barreto SC, Ray A, Ag Edgar P., 2016. *Biological characteristics of CCN proteins in tumor development*. J BUON. 21(6):1359-1367. PMID: [28039692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039692/).
- [17] Yoshida, T., Kawachi, H., Sasajima, K., Shiokawa, A., & Kudo, S., 2005. *The clinical meaning of a nonstructural pattern in early gastric cancer on magnifying endoscopy*. Gastrointestinal Endoscopy, 62(1), 48-54. doi: [10.1016/s0016-5107\(05\)00373-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(05)00373-1)
- [18] Motta, S., Pappalardo, F., 2013. *Mathematical modeling of biological systems*. Briefings in Bioinformatics. Volume 14, Issue 4, Pages 411–422, <https://doi.org/10.1093/bib/bbs061>
- [19] Singh, D., Khan, M., & Siddique, H. 2021. *Role of p53-miRNAs circuitry in immune surveillance and cancer development: A potential avenue for therapeutic intervention*. Seminars In Cell & Developmental Biology. doi: [10.1016/j.semcdb.2021.04.003](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.04.003)