

## Juegos y Estrategias: de la naturaleza a los modelos.

### Guía de ejercicios.

La teoría de juegos evolutivos (EGT, por sus siglas en inglés) es una herramienta que permite, una vez decidida la matriz de pago del sistema, determinar la dinámica del sistema. Esto nos permite comprender el rol de las interacciones entre los agentes que intervienen en el proceso estudiado y su destino cuando otros agentes son introducidos en el mismo.

Existen muchas formas de encarar el problema, tantas como sistemas hay para estudiar, y para cada problema particular hay diferentes estrategias a seguir. También, una vez validado el modelo propuesto, hay una gran cantidad de preguntas que se le pueden hacer a este tanto para esclarecer la situación biológica como para verificar su rango de validéz.

A continuación mostraremos los pasos a seguir para plantear un problema específico relacionado con el crecimiento tumoral. Cada paso deberá ser discutido por el grupo de trabajo. Al finalizar cada paso relizaremos una puesta en común de los resultados y, de ser necesario, explicaremos la forma en que convendría realizarlo.

Los huesos están en un proceso constante de renovación mediado por dos tipos de células: los osteoblastos ( $BC$ ) que se encargan de regenerar tejido óseo y los osteoclastos ( $OC$ ) que lo reabsoben, es decir que lo degradan. Estos dos tipos de células se regulan una a la otra por medio de las citoquinas RANK y OPG que garantizan el equilibrio homeostático. En la Figura 1 mostramos un esquema de esta situación. Podemos pensar entonces a estas dos poblaciones celulares como dos agentes jugando un juego evolutivo. La evolución ha llevado a estas dos poblaciones a coexistir de manera que ninguna población extinga a la otra.

**Día 1:** Durante el primer día buscaremos plantear la situación de un organismo saludable.

Supongamos que la interacción entre las dos poblaciones celulares posee las siguientes características:

- La interacción entre células del mismo tipo no contribuye al fitness de esa población. Esto equivale a decir que estamos despreciando el intercambio de señales u otros factores en la interacción intraespecífica.
- La interacción entre células de diferentes tipos genera un fitness positivo a ambas poblaciones, pero lo hace de manera asimétrica. Es decir, no necesariamente ambas poseen el mismo potencial reproductivo.

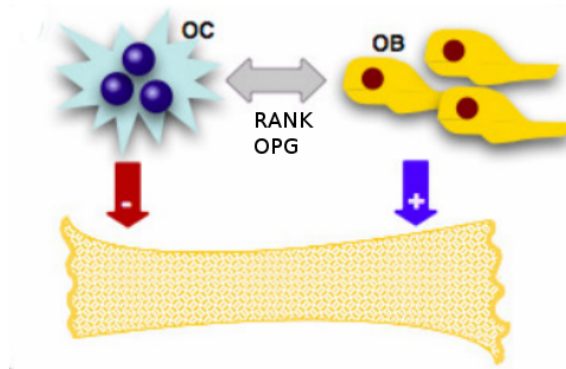


Figura 1: Interacción entre OB y OC.

- Escribir una matriz de pagos  $A$  genérica (sin números) que represente la situación descripta.
- Calcular el fitness de cada especie teniendo en cuenta que la frecuencia de la población  $i$  está dada por  $x_i = \frac{N_i}{N_{OC} + N_{OB}}$ ,  $i = OC, OB$ <sup>1</sup>.
- Calcular el fitness promedio del sistema, esto es  $\langle f \rangle = \sum_i^2 x_i f_i$ .
- Utilizando la ecuación del replicador  $\dot{x}_i = x_i(f_i - \langle f \rangle)$  y la condición  $x_1 + x_2 = 1$ , encontrar una expresión para el punto de equilibrio del sistema. Esto se obtiene imponer la condición  $\dot{x}_i = 0$  (que describe el estado estacionario del sistema) y despejar de las ecuaciones, incluida la condición, un valor para alguna de las poblaciones  $x_i$ . El valor de la otra población se obtiene de  $x_j = 1 - x_i$ .
- Demostrar que este equilibrio es estable y que la existencia de un único tipo de célula es un equilibrio inestable. Este resultado ha sido mostrado en el teórico.

**Día 2:** Durante el segundo día vamos a agregar, a nuestro organismo sano, la invasión de células tumorales.

La aparición de células de mieloma maligno ( $MM$ ) genera nuevas señales, ver Figura 2. Esta aparición de nuevas células agregan las siguientes características al sistema:

- El  $MM$  inhibe el crecimiento de  $OB$  por medio de las señales Dkk1 y sFRP2, por lo tanto a esta interacción darle pago negativo.
- El  $MM$  favorece el crecimiento de  $OC$  por medio de RANK, MIP1 $\alpha$  e IL- $\beta$ , a esta interacción darle pago positivo.
- Los  $OC$  favorecen el crecimiento del  $MM$  por medio de I-6, a esta interacción darle pago positivo.
- El resto de las interacciones permanecen igual a lo mencionado para el caso de un organismo saludable.

- Escribir un *extensión* de la matriz de pagos del sistema saludable incluyendo un nuevo tipo de células ( $MM$ ), esta debe corresponderse con  $i = 3$ .

<sup>1</sup>Hacer corresponder  $i = 1$  a  $OC$  e  $i = 2$  a  $OB$ .

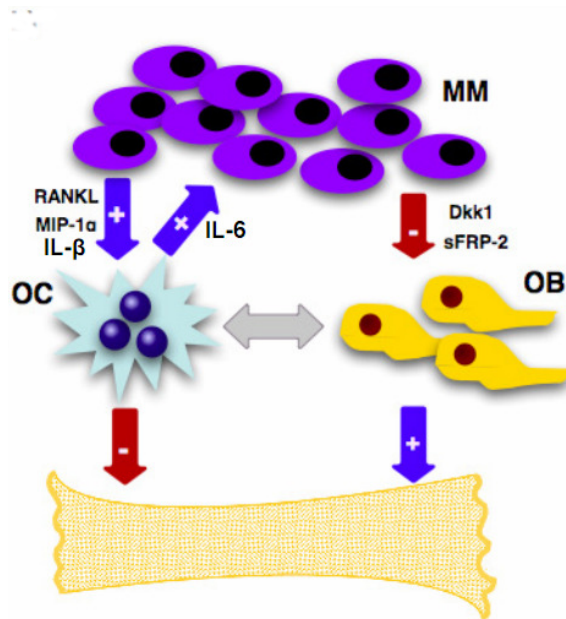


Figura 2: Interacción entre OB, OC y MM

- b) Realizar la transformación de la matriz  $B_{ij} = \frac{A_{ij}}{\phi_j}$ ,  $\phi = (A_{BC}, A_{CB}, A_{CM}A_{BC}/A_{MC})$ . Matemáticamente esta es una transformación proyectiva que no altera la dinámica del problema. La ventaja es que ahora la matriz de pagos posee sólo dos parámetros.
- c) Transformar las frecuencias con  $y_i = \frac{\phi_i x_i}{\sum_{k=1}^3 \phi_k x_k}$ .
- d) Calcular los puntos de equilibrio.
- e) Graficar (en la computadora) el digrama de fases en el simplex  $S_3 = \{(x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3 \mid x_i \geq 0 \text{ y } x_1 + x_2 + x_3 = 1\}$ . Muestre con este diagrama que, cuando existe un punto de equilibrio interior, este es un punto de silla.
- f) Verificar que la coexistencia en el sistema sano siempre es estable.
- g) Verificar que  $B_{1,3} < 1$  hace resistente al sistema ante invasiones del tipo *MM*.
- h) Verificar que  $B_{1,3} > 1$  permite la proliferación del tipo *MM*.

**Día 3:** Con toda la información obtenida, discutir las posibilidades de una terapia que modifique los valores de la matriz de pago.

Interpretar la transformación proyectiva como un ejemplo de la variabilidad fenotípica del cancer en cada individuo.