



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**MODELACIÓN DEL CRECIMIENTO TUMORAL
MEDIANTE UN JUEGO EVOLUTIVO
ESPACIALMENTE EXTENDIDO ENTRE CÉLULAS
DE HUESO Y CANCEROSAS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

PRESENTA:

RODRIGO TOLEDO HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. PABLO PADILLA LONGORIA

ASESOR INTERNO:

M. EN C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL

2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

“ZARAGOZA”

DIRECCIÓN

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
PRESENTE.

Comunico a usted que el alumno **TOLEDO HERNÁNDEZ RODRIGO**, con número de cuenta **303098238**, de la carrera de Biología se le ha fijado el día **08** del mes de **mayo** de 2012 a las **16:00 hrs.** para presentar examen profesional, el cual tendrá lugar en esta Facultad con el siguiente jurado:

- PRESIDENTE Dr. EDELMIRO SANTIAGO OSORIO.
- VOCAL Dr. PABLO PADILLA LONGORIA*
- SECRETARIO M. en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL
- SUPLENTE Biól. JOSÉ MISAEL VICENTE HERNÁNDEZ VÁZQUEZ
- SUPLENTE I. C. E. CARLOS ALBERTO SANTANA MARTÍNEZ

El título de la tesis que presenta es: **MODELACIÓN DEL CRECIMIENTO TUMORAL MEDIANTE UN JUEGO EVOLUTIVO ESPACIALMENTE EXTENDIDO ENTRE CÉLULAS DE HUESO Y CANCEROSAS.**

Opción de titulación: tesis.

Agradeceré por anticipado su aceptación y hago propia la ocasión para saludarle.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
México, D. F., a 17 de abril de 2012.

Dr. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ
DIRECTOR



ZARAGOZA
DIRECCIÓN

RECIBI
OFICINA DE EXÁMENES
PROFESIONALES Y DE GRADO

VO. BO.
Dr. CARLOS CASTILLEJOS CRUZ
JEFE DE CARRERA

**Para mis hermanas Karla y Nubia, mi mamá, mi sobrina
y mis amigos, a todos ellos por su apoyo incondicional**

AGRADECIMIENTOS

Gracias al apoyo del proyecto “Redes complejas ecológicas. Aplicaciones a las enfermedades emergentes y a la biodiversidad”, con clave: 80156 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por su apoyo en la consecución de mi tesis.

Le agradezco al Programa Nacional de Becas para la Educación Superior (PRONABES) por otorgarme una beca al inicio de mis estudios universitarios.

A mi tutor el Dr. Pablo Padilla por sus enseñanzas y aportaciones fundamentales tanto en el ámbito académico como fuera del mismo, porque gracias a todas ellas este trabajo ha podido realizarse.

A las profesoras Rosalva Rangel Corona y Teresa Corona Ortega por permitirme la estancia en el laboratorio de Oncología celular de la FES Zaragoza, así como el aprendizaje de técnicas y fundamentos de diversos estudios en Biología molecular. De igual manera a todos los compañeros del propio laboratorio que compartieron conmigo sus experiencias y conocimientos.

A la Coordinación Nacional de Becas para la Educación Superior (CNBES) por proporcionarme una beca para concluir mis estudios.

A Jorge García por aquellas pláticas que fueron por demás interesantes y verdaderamente productivas para lograr seguir en el camino correcto y a la vez el más difícil.

Al Centro de Ciencias de la Complejidad (C₃), UNAM, por brindarme un espacio para desarrollarme de forma académica y convivir con personas que aportan un ambiente rico en conocimientos y apoyo mutuo. Al seminario de Biología Teórica del mismo centro, por todas cosas de interés que en él he aprendido.

A Víctor Mireles por su invaluable apoyo en éste trabajo, por sus pláticas y enseñanzas sobre Biología Matemática y sobre las distintas cosas de la vida.

A mi familia. A mi mamá por estar siempre a mi lado, aún en mi etapa de rebeldía y brindarme sabios consejos para mi vida diaria. A mis hermanas Karla y Nubia por ofrecerme su apoyo en todo momento y a mi sobrinita Nubia por darme las alegrías más sencillas que puede haber.

A todas aquellas personas a las que no mencione.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO.....	2
1. INTRODUCCIÓN A LA MODELACIÓN EN BIOLOGÍA.....	3
1.1 BIOLOGÍA MATEMÁTICA.....	3
1.2 MODELACIÓN EN BIOLOGÍA: EL PAPEL DE LAS MATEMÁTICAS Y LA COMPUTACIÓN.....	4
1.2.1 EL PROBLEMA FUNDAMENTAL EN BIOLOGÍA: REALISMO BIOLÓGICO VS. TRATABILIDAD MATEMÁTICA.....	6
1.3. MODELACIÓN MATEMÁTICA EN BIOLOGÍA. UN APUNTE HISTÓRICO.....	6
1.3.1 DINÁMICA DE POBLACIONES.....	7
1.3.1.1 MODELO DE MALTHUS.....	9
1.3.1.2 MODELO DE VELHURST.....	10
1.3.1.3 MODELO DE MAY.....	10
1.3.1.4 MODELO DE LOTKA-VOLTERRA.....	12
2. TEORÍA DE JUEGOS: CONCEPTOS BÁSICOS Y TRANSICIONES.....	14
2.1 DESCRIBIENDO EL JUEGO: LAS REGLAS.....	15
2.1.1 CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	15
2.2 REPRESENTACIONES DEL JUEGO: FORMA ESTRATÉGICA Y EXTENSIVA.....	16
2.3 EQUILIBRIO DE NASH Y “EL DILEMA DEL PRISIONERO”.....	18
2.4 BIOLOGÍA VERSUS ECONOMÍA.....	19
2.5 TEORÍA DE JUEGOS EVOLUTIVOS.....	20
2.5.1 SUSTENTO TEÓRICO.....	21
2.5.2 ESTABILIDAD EVOLUTIVA Y ESTRATEGIAS EVOLUTIVAMENTE ESTABLES.....	22
2.5.3 EL REPLICADOR DINÁMICO.....	23
3. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA DEL HUESO.....	25
3.1 ESTRUCTURA GENERAL DEL HUESO.....	25
3.1.1 LA MÉDULA ÓSEA.....	26
3.2 PRINCIPALES TIPOS DE HUESO.....	26
3.3 LAS CÉLULAS ÓSEAS.....	28
3.3.1 CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS.....	28
3.3.2 OSTEOBLATOS.....	28
3.3.3 OSTEOCITOS.....	29
3.3.4 OSTEOCLASTOS.....	29
3.4 REMODELACIÓN DEL HUESO.....	30
3.5 GENERALIDADES Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DEL MIELOMA MÚLTIPLE.....	31
3.6 BIOLOGÍA MOLECULAR DEL MIELOMA MÚLTIPLE.....	33
4 HIPÓTESIS.....	35
5 OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES.....	35

6 MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
6.1 INVESTIGACIÓN DE LOS ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	36
6.2 MODELACIÓN MATEMÁTICA DEL FENÓMENO.....	36
6.2.1 ECUACIONES DE GOBIERNO.....	36
6.2.2 CONDICIONES INICIALES.....	36
6.2.3 CONDICIONES DE FRONTERA.....	37
6.2.4 CONDICIONES DE FRONTERA ESPACIALES.....	38
6.3 ADIESTRAMIENTO EN EL USO DEL SOFTWARE.....	39
6.4 SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DEL FENÓMENO.....	39
6.4.1 CARACTERIZACIÓN DEL ANÁLISIS ESPACIAL.....	41
6.4.2 DEFINICIÓN DE TIEMPOS.....	42
7 RESULTADOS.....	43
7.1 ASPECTOS GENERALES DEL MODELO.....	43
7.2 CONDICIONES INICIALES.....	44
7.3 RESULTADOS ANALÍTICOS.....	45
8 DISCUSIÓN.....	49
9 CONCLUSIONES.....	51
9.1 PERSPECTIVAS.....	51
9.1.1 TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO A FUTURO.....	51
9.1.2 INCLUSIÓN DE MUTACIONES AL MODELO.....	52
10 BIBLIOGRAFÍA.....	53
11 ANEXO: CÓDIGO COMPUTACIONAL DEL MODELO.....	56

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA

1. COMPORTAMIENTO DE LA ECUACIÓN DE MAY.....	11
--	----

FIGURA

1. SECUENCIA DE FIBONACCI EN FLOR Y CACTUS.....	8
2. DIAGRAMA DE BIFURCACIONES PARA LAS SOLUCIONES DE LA ECUACIÓN DE MAY.....	12
3. ESPACIO FASE DE POBLACIONES DE PRESAS Y DEPREDADORES.....	13
4. REPRESENTACIÓN EN FORMA EXTENSIVA UN JUEGO DEL PRECIO EN AEROLÍNEAS.....	18
5. REPRESENTACIÓN MATRICIAL DEL DILEMA DEL PRISIONERO.....	18
6. ESTRUCTURA GENERAL DE UN HUESO.....	26
7. CAPAS DEL HUESO CON LA MÉDULA ÓSEA.....	26
8. OSIFICACIÓN DEL HUESO.....	27
9. OSTEONA EN UN HUESO MADURO.....	27
10. OSTEÓBLASTOS Y OSTEÓCLASTOS DENTRO UNA LAGUNA DE RESORCIÓN.....	28
11. OSTEÓBLASTO UNIÉNDOSE A RANK Y SECRETANDO OPG.....	29
12. OSTEÓCLASTO DEGRADANDO HUESO Y ABSORBIENDO EL Ca^{2+}	29
13. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS CELULARES EN EL HUESO.....	30
14. MECANISMOS DE INTERCAMBIO DE SEÑALES QUÍMICAS ENTRE CÉLULAS.....	34
15. DISTRIBUCIÓN DE LAS POBLACIONES CELDA POR CELDA PARA EL MODELO NULO.....	37
16. MATRICES DE PAGOS PARA EL MODELO NULO Y EL CASO ACOPLADO.....	37
17. REPLICADOR DINÁMICO PARA EL JUEGO DE PIEDRA-PAPEL-TIJERAS.....	38
18. ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA MODELACIÓN DE ALGÚN FENÓMENO.....	39
19. ESQUEMA GENERAL DEL MÉTODO.....	41
20. VECINDAD DE VON NEUMANN.....	41
21. COMPORTAMIENTO EN LAS FRECUENCIAS CELULARES.....	45
22. COMPORTAMIENTO GENERAL PARA EL MODELO NULO.....	46
23. COMPORTAMIENTO CELDA POR CELDA PARA EL MODELO NULO.....	46
24. VALORES DE ADECUACIÓN PARA EL CASO 2.1.....	47
25. COMPORTAMIENTO CELDA POR CELDA PARA EL CASO 2.1.....	48
26. COMPORTAMIENTO CELDA POR CELDA PARA EL CASO 2.2.....	48
25. COMPARATIVO ENTRE EL MODELO DE DINGLI (2009) Y EL MODELO DE ESTE TRABAJO.....	50

“Para la comprensión de la complejidad, de los sistemas no lineales en Biología del cáncer se requiere de investigación interdisciplinaria en la que los modelos matemáticos ayuden a orientar el diseño experimental y su interpretación”
-Gatenby & Maini

INTRODUCCIÓN

Los recientes avances de la investigación en cáncer permiten observar que, sin lugar a dudas, dicha enfermedad es una de las más complejas de nuestro siglo. Sin embargo tal complejidad tiene su origen en una serie de modificaciones en el ciclo celular de las células somáticas, que llevan a su “inmortalización” y excesiva proliferación con respecto de las demás células.

De ordinario se piensa que, una vez que ha aparecido una sola célula cancerígena, es muy alta la probabilidad de que la enfermedad progrese hasta llegar a un tumor que dañe al órgano o tejido donde se encuentre, o que migre hacia otros sitios (metástasis) a través de los vasos sanguíneos. Sin embargo a pesar de las ventajas que supone tener el fenotipo canceroso, este sostiene una tremenda competencia con otros tipos celulares, como células del sistema inmune a nivel de organismo y a nivel local con sus células vecinas, básicamente por obtener mayor espacio y nutrientes. Ésta competencia puede ser entendida mediante el proceso de selección natural conocido como Selección Dependiente de la Frecuencia (SDF). La ecuación replicadora de la teoría de juegos evolutivos provee un procedimiento lógico formal para investigar interacciones entre estrategias (Maynard-Smith, 1982) cuando los sucesos competitivos dependen de la frecuencia de los rasgos estratégicos. Las estrategias son interpretadas biológicamente como fenotipos, y las situaciones son llamadas juegos cuando la viabilidad de una estrategia depende de que estrategias están siendo “jugadas” por todos los competidores (Heino, Metz, & Kaitala, 1998).

La dinámica del replicador se realiza bajo los distintos supuestos como: la población es infinitamente grande, no existen mutaciones ni recombinación genética y no hay una estructura espacial definida en la población (Ohtsuki & Nowak, 2006). Recientes trabajos (A. Brú, Albertos, Luis Subiza, García-Asenjo, & I. Brú, 2003) han destacado la importancia de la competencia por el espacio en el desarrollo del cáncer por sobre muchos otros factores y de manera similar se ha descrito a enfermedad del cáncer de hueso en términos de la ecuación replicadora (Dingli, Chalub, Santos, Van Segbroeck, & Pacheco, 2009) sin considerar este factor de la espacialidad; dicho modelo se retoma en el presente trabajo pero añadiéndole una componente espacial explícita, acercándolo así un poco más a la realidad biológica.

Gatenby y Maini (2003) han señalado la necesidad de desarrollar una nueva ciencia, que ellos llaman la oncología matemática, para proporcionar a los oncólogos y biólogos del cáncer un marco de modelado que permita entender y organizar los datos experimentales: a modo de ejemplo, sugieren que el desarrollo de modelos para la evolución del cáncer invasivo basado en "... una secuencia de poblaciones que compiten sujetas a mutaciones aleatorias, mientras que la búsqueda de estrategias óptimas de proliferación en un paisaje adaptativo cambiante". Ellos observan que, aunque no por completo, los modelos matemáticos representan el próximo paso más allá del razonamiento verbal simple, y concluyen sus consideraciones afirmando que "...como en la física, la comprensión de la complejidad, sistemas no lineales en biología del cáncer se requiere investigación interdisciplinaria en desarrollo, en la que los modelos matemáticos orienten el diseño experimental y su interpretación”.

Los modelos informáticos que simulan la compleja regulación biológica de la remodelación ósea pueden ser usados para estudios rápidos y económicos con el propósito de estimar la actividad de los medicamentos y sus efectos curativos sobre la enfermedad. Al minimizar la necesidad de procesos mucho más largos y costosos en las pruebas *in vivo*, estos modelos pueden acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades óseas (Dingli, Chalub, Santos, Van Segbroeck, & Pacheco, 2009).

ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

La modelación es una actividad importante entre los científicos y constituye una herramienta muy poderosa para ayudar a simplificar un poco los complejos mecanismos inherentes a los sistemas biológicos y aporta claridad, reproducibilidad y predictibilidad a los mismos; en particular la modelación matemática en la Biología tiene algunos precedentes importantes. Para comprender la situación actual de esta área es necesario revisar algunos postulados y conceptos de la misma, por lo que en el punto uno se escribe un marco teórico adecuado para este objetivo. Se ofrece una revisión sucinta de los principales modelos matemáticos en biología, entre los que destacan los modelos de dinámica poblacional como el de Velhurst, Malthus, Lotka-Volterra, entre otros.

La herramienta matemática que se utiliza en el presente trabajo es la Teoría de Juegos la cual tiene su propio formalismo y metodología. Sin embargo, dicha Teoría es fundamentalmente estática; por lo que se hizo necesaria la incorporación de elementos dinámicos a la misma. Esto fue conseguido por un biólogo teórico llamado Jonh Maynard Smith con la creación de la Teoría de Juegos Evolutivos, en el punto dos se dará una introducción sistemática que sea suficiente para entender el planteamiento básico de dichas Teorías.

En el punto tres se describe todo el contexto sobre la Biología del hueso, así como algunos detalles sobre la enfermedad de mieloma múltiple en el hueso. Particularmente se describirá la situación bioquímica este tipo de cáncer.

Posteriormente se definen los objetivos generales y particulares, de manera similar se describe el material y los métodos.

En resultados se presenta el modelo propuesto y se muestran los resultados obtenidos mediante contrastar con un modelo nulo. Finalmente se discuten los resultados y se comentan algunas consideraciones sobre el trabajo que se puede realizar *a posteriori* para un aspecto biológicamente relevante como la acumulación de mutaciones en las células cancerosas, lo cual puede redundar en una mayor malignidad de las mismas, este proceso es conocido como progresión tumoral y se pretende incluirlo posteriormente al modelo.

Cada vez más, las matemáticas han llegado a extenderse en la biología, tomando muchas formas diferentes: estadística en diseño de experimentos, patrones de búsqueda en la bioinformática, modelos de evolución, ecología, epidemiología y mucho más. . .

— Robert M. May

1. INTRODUCCIÓN A LA MODELACIÓN EN BIOLOGÍA

En este primer capítulo, se introduce al lector en el estudio de la Biología Matemática y al concepto de modelación en dicho campo. Se muestra de manera resumida un panorama histórico de las aportaciones más importantes, mediante una descripción somera de algunos modelos en áreas de la Biología como la ecología por medio del estudio de la dinámica de poblaciones, embriología en el entendimiento del proceso de morfogénesis y neurociencia con estudios sobre la excitabilidad celular y la conducción del impulso eléctrico en los nervios; ya que en estas disciplinas ha sido prolífico el trabajo interdisciplinario entre ciencias de la computación, Matemáticas y Biología.

1.1 BIOLOGÍA MATEMÁTICA

La Biología matemática es un campo de investigación científica interdisciplinario con un rango de aplicaciones en Biología, Medicina y Biotecnología. En este campo se incluyen cuatro subcampos principales: modelación en Biología Matemática, Biología Relacional/Biología de Sistemas Complejos, Bioinformática y Biomodelación Computacional/Biocomputo. La Biología matemática tiene como fin la representación matemática, tratamiento y modelación de procesos biológicos, usando una variedad de técnicas y herramientas de las matemáticas aplicadas. Dichas técnicas son sustraídas de áreas como el cálculo, teoría de probabilidad, estadística, álgebra lineal, álgebra abstracta, teoría de grafos, combinatorias, geometría algebraica, topología, sistemas dinámicos, ecuaciones diferenciales y teoría de la información son ahora aplicadas en Biología.

De manera similar es posible observar como elementos de la ciencia física apoyan a los biólogos a entender a los organismos vivos, incluyendo los siguientes: De la estática, las estructuras esqueléticas están relacionadas con la ingeniería de puentes, como los huesos y los músculos en movimiento se pueden comparar con máquinas simples; la dinámica nos ayuda a ver cómo podemos caminar y andar en bicicleta, al igual que la dinámica de fluidos con la natación de los animales acuáticos y la aerodinámica con el vuelo de insectos, aves y murciélagos, y estos estudios sobre los fluidos también nos ayudan a entender el diseño global y la estructura del sistema circulatorio y los pulmones; un conocimiento de la acústica es esencial para comprender el sistema auditivo, igual que de la óptica para el diseño de los ojos (algo que interesó mucho a Darwin), el electromagnetismo ayuda a entender cómo se comunican los peces y las aves navegan; teoría de la difusión iónica más la electrostática dicen mucho acerca de cómo las células logran su homeostasis, y la electrofisiología pone restricciones en los tamaños y formas de las fibras nerviosas; por mencionar sólo unas pocas aplicaciones de la física y las matemáticas a la biología que son muy comunes en Biología Matemática (Scott, 2007).

La aplicación de las matemáticas a Biología tiene una larga historia, pero recientemente ha surgido una gran explosión en este campo. Algunas razones de ello son las siguientes: la explosión de conjuntos de información ricos en datos, la revolución en la genómica, la dificultad de entender e interpretar datos sin herramientas analíticas, y a recientes desarrollos de herramientas matemáticas tales como la teoría del caos que puede ayudar a entender los sistemas complejos, mecanismos no lineales en Biología, un incremento en el poder de cómputo que permite hacer cálculos y simulaciones imposibles de realizar en épocas anteriores, y un interés creciente en la experimentación *in silico* debido a consideraciones éticas, riesgos, falta de confiabilidad y otras implicaciones envueltas en la investigación tanto en humanos como en animales.

1.2 MODELACIÓN EN BIOLOGÍA: EL PAPEL DE LAS MATEMÁTICAS Y LA COMPUTACIÓN

Un modelo es una representación imperfecta de la realidad. En él se recortan los aspectos irrelevantes del fenómeno que se pretende modelar y se destacan los esenciales. Por ejemplo en un modelo de la caída libre de un objeto bajo la acción de la gravedad, son intrascendentes el color, la textura y el olor de éste.

En un artículo de 1952 titulado “The Chemical Basis of Morphogenesis” publicado en la revista *the Philosophical Transactions of the Royal Society*, donde Alan Turing propone lo que llegarían a ser las bases definitivas para la modelación del crecimiento biológico. En el preámbulo del mismo artículo establece que:

“En esta sección se describirá un modelo matemático del crecimiento embrionario. Este modelo será una simplificación e idealización y consecuentemente una falsificación”

Esto habla de la honestidad y modestia del autor (Basmadjian, 1999). Sin embargo estas simplificaciones son necesarias cuando se estudian sistemas tan complejos como son los sistemas biológicos.

Un modelo matemático es aquel en el que la representación de los aspectos relevantes y de sus relaciones causales se hace empleando el razonamiento matemático de derivar resultados a partir de un cuerpo de postulados sobre los cuales hay acuerdo generalizado.

Un resumen sucinto del proceso sería:

- Se delimita claramente el fenómeno que se quiere estudiar.
- Se enuncian los supuestos bajo los cuales se va a estudiar dicho fenómeno.
- Se deducen las consecuencias matemáticas que se desprenden de las premisas y se cotejan con la realidad.

De manera práctica un modelo se puede entender como un ensamble de ecuaciones que describen e interrelacionan las variables y parámetros de un sistema o proceso. En tanto que la modelación puede entenderse como la derivación (obtención) de ecuaciones apropiadas que son resueltas por un conjunto de sistemas o procesos variables y también parámetros. Estas soluciones son frecuentemente referidas como simulaciones (Basmadjian, 1999).

Para realizar análisis rigurosos de complicadas ecuaciones diferenciales se requiere un entrenamiento adecuado, esto es debido a que hay muchas sutilezas que solo pueden ser apreciadas con la experiencia. De manera similar, la elección conveniente de los métodos numéricos y la selección de simplificaciones validas requieren mucha precaución.

La creación completa y manipulación de modelos simples dentro de las investigaciones se realiza mediante el trabajo conjunto de los biólogos y los matemáticos, particularmente para la valida simplificación de los modelos complicados en unos más tratables. De esta manera ambos tipos de científicos ganan una comprensión invaluable del fenómeno a través del trabajo interdisciplinario (Fall, 2002).

A manera de resumen, la interacción de experimentación, teoría y computación en la Biología sigue una estructura conceptual similar a la siguiente:

- Las pistas provenientes del trabajo experimental, el primer paso es ordenar los posibles mecanismos moleculares y los focos más importantes de información en ellos. En la mayoría de los casos ésto requiere ser discutido directamente con los experimentadores.
- La selección de los mecanismos define las bases para una representación esquemática, o caricatura, que representa el modelo completo.
- Después las leyes físicas y químicas básicas pueden ser usados para trasladar los pasos elementales de el mecanismo a expresiones matemáticas.
- Éstas expresiones son entonces combinadas dentro de ecuaciones diferenciales que dependan del tiempo, que cuantifiquen los cambios descritos por el modelo.
- Finalmente, un estudio cuidadoso de las ecuaciones diferenciales revela si la caricatura propuesta es o no un modelo adecuado y suficiente del sistema biológico.

Si estos pasos son exitosos se dice que ha quedado validado en primera instancia el modelo, y ahora está en posibilidad de hacer predicciones que pueden ser analizadas y corroboradas por experimentos posteriores. Dichos experimentos pueden revelar inconsistencias en el modelo, lo que llevará a realizar modificaciones al mismo. De esta manera se da una retroalimentación positiva entre la parte teórica y la experimental en Biología.

Sin embargo algunos sistemas de ecuaciones son muy difíciles de resolver o no tienen una solución analítica por lo que se requiere el uso de herramientas computacionales.

Las matemáticas rigurosas juegan un papel importante en la modelación computacional en Biología. Un ejemplo de ello se observa en el desarrollo de técnicas y algoritmos que conforman las herramientas de análisis numérico. En su esencia, el cálculo de las soluciones a los problemas matemáticos en los ordenadores es fundamentalmente un proceso de estimación y tanto la precisión como la eficiencia de estos métodos de estimación son objeto de un gran número de estudios. Los matemáticos han desarrollado técnicas y herramientas para el análisis de sistemas de ecuaciones diferenciales que describen complejos procesos interrelacionados. Estas herramientas pueden revelar la estructura, propiedades y comportamiento dinámico de sistemas anatómicos, fisiológicos y de técnicas biomoleculares que revelan la base física del modelo. En particular, dichos análisis revelan detalles sobre comportamientos en un modelo tales como oscilaciones y otros comportamientos complejos que frecuentemente motivan el estudio de los fenómenos biológicos.

Avances en el hardware de las computadoras y el análisis numérico han hecho que la solución de complicados sistemas de ecuaciones diferenciales sea obtenida de manera más rápida, más precisa, y de forma relativamente sencilla. En efecto, el papel de la computación es crítico por que las ecuaciones diferenciales que describen procesos biológicos casi siempre requiere mecanismos de control que tienen componentes no lineales. Las ecuaciones lineales simples generalmente pueden ser resueltas analíticamente, lo que significa que se puede obtener una solución exacta usando métodos matemáticos tradicionales. Las no linealidades frecuentemente hacen muy difícil o imposible obtener una solución exacta; sin embargo, se pueden obtener estimaciones bastante buenas usando métodos numéricos realizados en computadoras (Fall, 2002).

1.2.1 EL PROBLEMA FUNDAMENTAL DE LA MODELACIÓN: REALISMO BIOLÓGICO VS TRATABILIDAD MATEMÁTICA

Los modelos matemáticos siempre son simplificaciones del mundo real. Cualquier intento de capturar toda la complejidad del fenómeno objetivo está condenado al fracaso, y el procedimiento de modelado es necesariamente un compromiso entre la tratabilidad matemática y el significado biológico. Modelos fenomenológicos se encuentran a menudo en un extremo del espectro, con miras a una descripción con sólo unos pocos mega-parámetros; el otro extremo del espectro incluye, por ejemplo, complicados modelos de las comunidades ecológicas basados en individuos, en el que los fenómenos fisiológicos y las interacciones entre especies se incluyen con gran detalle, pero que sólo puede ser tratado numéricamente y no analíticamente. Un ejemplo de ello es un estudio realizado por Hassell et al. (1999), que considera que los brotes de gusanos afectan a la competencia entre los abetos y abedules; el modelo original incluye más de 80 variables y parámetros, pero el sistema después de varios supuestos simplificadores, finalmente queda reducido a tres ecuaciones que aparentemente capturan la dinámica esencial. En los modelos de población fenotípica, la atención se centra a menudo en los procesos conductuales, fisiológicos y bioquímicos, etc, donde los detalles son omitidos con el fin de conseguir por lo menos algunos de los resultados analíticos. Ambos enfoques de modelado, el fenomenológico y el mecanicista, puede tener sus ventajas y desventajas en diferentes situaciones. Por ejemplo, la forma específica de un modelo fenomenológico es a menudo elegido por tener una forma matemáticamente conveniente, o por su flexibilidad en el ajuste de datos estadísticos. Sin embargo, los modelos mecanicistas pueden mejores para capturar las propiedades del sistema en cuestión, y así dar predicciones más precisas (véase por ejemplo DeAngelis y Gross, 1992) (Eskola, 2009).

1.3 MODELACIÓN MATEMÁTICA EN BIOLOGÍA: UN APUNTE HISTÓRICO

La modelación matemática es una importante herramienta de manera teórica para la simplificación de complejos objetos de estudio y de manera práctica para la reducción de tiempo y costos en investigaciones diversas; en Biología hay varios ejemplos de esta práctica a través de la historia. Imagine por ejemplo, una colonia de bacterias en la que cada célula se divide cada hora. Mientras no haya limitaciones en los recursos, la población crece el doble cada hora, un proceso que lleva al crecimiento exponencial de la colonia. Este proceso es descrito matemáticamente por la función exponencial, introducida en el siglo XVIII por el matemático Leonhard Euler.

Cuatro siglos después del nacimiento de Euler, Leonardo de Pisa realizó la modelación de una población hipotética de conejos de rápido crecimiento, descubriendo así su muy famosa secuencia, los números de Fibonacci. Thomas Malthus contó ya con un modelo de crecimiento exponencial para realizar su famosa predicción sobre el crecimiento de la población humana. Poco después, la intuición de Malthus llevó a un modelo de poblaciones bastante más sofisticado, el cual predecía que las poblaciones de depredadores y presas en un ambiente con recursos limitados podrían oscilar. Este modelo, que son las ecuaciones del Biólogo Vito Volterra y el químico Alfred Lotka, ha jugado un papel central en el entendimiento de la dinámica ecológica. Las ecuaciones de Lotka-Volterra, desarrolladas en la década de 1920, representan un famoso ejemplo de choque entre las ciencias. Las ecuaciones que Lotka había usado para describir una reacción química teórica que oscilaba indefinidamente se convirtieron en un modelo de fluctuaciones en peces del Mar Adriático, las poblaciones de presas y depredadores son sustituidas por concentraciones de dos químicos. Cuando las ecuaciones de Lotka-Volterra son aplicadas en dos dimensiones a poblaciones distribuidas a través de un paisaje, aparecen patrones irregulares.

El concepto de formación de patrones surgió en un periodo fértil de la Biología Matemática, el naturalista D'Arcy Thompson asumió el reto de averiguar cómo se relacionaban el crecimiento y la forma de los organismos.

Thompson descubrió que nuevos patrones en morfogénesis (la generación de formas, como la de una concha de molusco o la extremidad y la cola de un gato) pueden ser entendidos como sistemas auto-organizativos.

En el libro “Sobre el crecimiento y la Forma” de D' Arcy Thompson, publicado en 1917, el autor expresa su confianza en la ciencia física como una guía para desentrañar los misterios de la vida y las formas que describen que las leyes físicas pueden determinar formas metodológicas, Thompson dedicó varios capítulos de su obra a las similitudes geométricas entre especies relacionadas. De conformidad con la teoría de la evolución, mostró cómo transformaciones topológicas pueden servir para relacionar las estructuras de los huesos de la pierna de mamíferos, los rostros humanos, crustáceos, hidras, peces, esqueletos de reptiles y cráneos de mamíferos, entre otro.

En las siguientes páginas de este escrito será abordados de manera sucinta algunos modelos de dinámica de poblaciones que ayuden a comprender como se han estudiado fenómenos biológicos en el contexto poblacional, terminando con un breve comentario sobre cómo estos a su vez son la base de la conceptualización básica en Teoría de Juegos Evolutivos, teoría en la que se basa el trabajo aquí expuesto.

1.3.1 DINÁMICA POBLACIONAL

La dinámica poblacional ha sido tradicionalmente un campo dominante de la Biología Matemática. Trabajos en esta área se comienzan a presentar antes del siglo XIX. Las ecuaciones de depredador presa de Lotka–Volterra son un famoso ejemplo de ello. Ésta disciplina se superpone con otras áreas activas de la investigación en Biología matemática como la epidemiología matemática, que estudia como las enfermedades infecciosas afectan a las poblaciones. Varios modelos de propagación de infecciones se han propuesto y analizado, asimismo pueden proporcionar resultados importantes que se pueden aplicar a las decisiones de política sanitaria (http://es.wikipedia.org/wiki/Biología_matemática consultado el 23/11/11).

En general, los modelos de los sistemas ecológicos pueden ser clasificadas como modelos "de arriba hacia abajo" (top-down) o "de abajo hacia arriba" (bottom-up), en función del nivel jerárquico en que el proceso modelado es formulado. La estructura de arriba hacia abajo, también conocido como fenomenológica, el modelo poblacional puede ser interpretado en términos de características de la población, pero por lo general carece de una interpretación en un nivel más básico. Por el contrario, de abajo hacia arriba, también conocida como mecánica, los modelos de la población están basadas en suposiciones y procesos en un nivel más básico, que permite la interpretación de los parámetros del modelo en términos de comportamiento individual.

Ambos enfoques, la modelación fenomenológica y mecanicista, pueden tener sus ventajas y desventajas en diferentes situaciones. Sin embargo, los modelos derivados del la postura mecanicista podrían ser mejor en la captura de las propiedades del sistema en cuestión, y por lo tanto hacer predicciones más precisas. En particular, cuando se utilizan los modelos para estudios evolutivos, los modelos mecanicistas son más apropiados, ya que la selección natural se lleva a cabo a nivel individual, y en los modelos mecanicistas la conexión directa entre los parámetros del modelo y las propiedades individuales está bien establecida, en este sentido ambos son complementarios entre sí (Eskola, 2009).

Los datos exactos de la primera vez que se modeló matemáticamente un sistema biológico no se conocen del todo pero es posible mencionar al siguiente modelo formalmente como uno de los primeros.

En 1202 AD, Leonardo de Pisa (1190-1247), en la actualidad conocido como Fibonacci, plantea la siguiente pregunta en su libro de aritmética *Liber Abaci* (Sigler, 2002):

“Un hombre coloca una pareja de conejos en un sitio rodeado por paredes.
 ¿Cuántas parejas de conejos generará la pareja inicial durante un año si se supone que cada mes una nueva pareja es engendrada por cada pareja que a partir de su segundo mes deviene productiva?”

En este enunciado se pueden reconocer los elementos de un modelo matemático moderno. En efecto, se menciona explícitamente cuales son los supuestos o hipótesis en los que se basan las afirmaciones :

- El hecho de que los conejos estén rodeados de paredes nos dice que la población se encuentra aislada, que no hay emigración, inmigración, depredación, competencia, entre otros.
- Se especifica la dinámica que provocara cambios en la magnitud de la población; es decir, la dinámica que la rige ("...cada mes una nueva pareja es engendrada...")

Este debe ser uno de los primeros modelos poblacionales basados en individuos en la historia de las matemáticas. En él se describe el comportamiento de los individuos, y la dinámica poblacional se deriva entonces de los procesos a nivel individual. Si denotamos el número de pares de conejos en el período reproductivo t por N_t , entonces tenemos que al inicio ($t = 1$) hay solo una pareja entonces $N(1) = 1$ y puesto que la pareja será reproductora hasta el segundo mes $N(2) = 1$. Al final del segundo mes (comienzo del tercero): $N(3) = 2$, al tercero, éstas dos más la progenie de la primera: $N(4) = 3$, en este momento la segunda se vuelve fecunda, entonces a la siguiente unidad de tiempo: $N(5) = 5$ y así la sucesión de conejos será

$$N_{t+1} = N_t + N_{t-1}, \quad t = 1, 2, 3, \dots$$

que por supuesto dado que $N_0 = N_1 = 1$ nos da la famosa *secuencia de Fibonacci*

$$1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, \dots$$

Fibonacci mismo no da la solución a este problema de una forma cerrada, pero explica cómo recorrer en iteración el proceso para alcanzar 377, el número de pares de conejos después un año. Por supuesto, la verdadera belleza de la modelo radica en la relación de los sucesivos números de Fibonacci, $N_t/N_{t+1} \approx (\sqrt{5}-1)/2$ para una t grande, también llamada la *razón dorada*. Además de representar la belleza ideal en las pinturas clásicas, también se pueden encontrar por ejemplo en las flores internas de un girasol, los conos de un pino, algunos cactus y muchas otras plantas. Esto sugiere la posibilidad de a partir de procesos sorprendentemente simples pueda surgir la complejidad y la belleza a una escala mayor (Eskola, 2009).

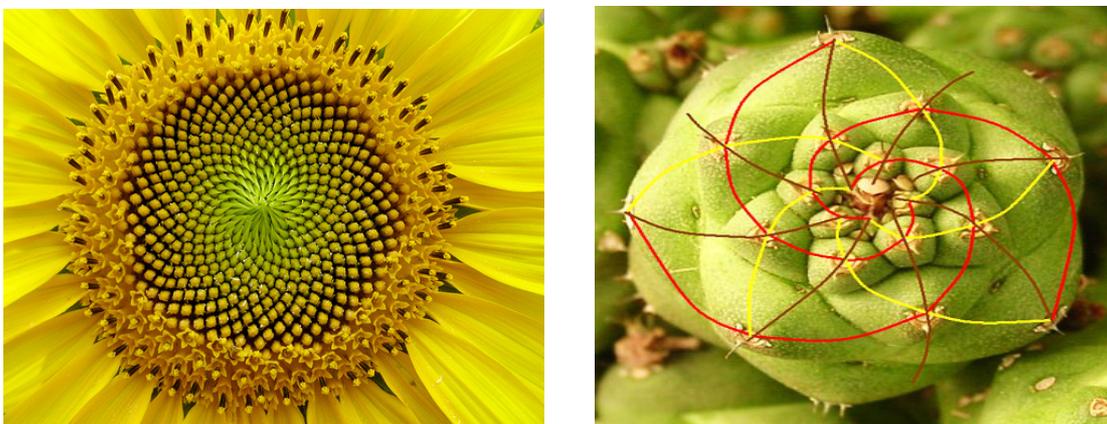


Figura 1. Flores internas y un cactus donde se puede observar que el rojo, amarillo y café hacen el 3, 5, 8 de la secuencia de Fibonacci.

1.3.1.1 MODELO DE MALTHUS

Un modelo poblacional relevante aparece en 1798 publicado por Robert Malthus en su libro "Primer ensayo sobre la Población", donde el reverendo inglés enuncia:

“ ... Supóngase que se satisfacen los siguientes postulados: primero, que la existencia del hombre depende de la cantidad de alimento de la que puede disponer y, segundo, que la pasión entre los sexos es inevitable y ha de permanecer como hasta hoy. Entonces, sostengo que el potencial de la población es infinitamente mayor que el de la Tierra para abastecer a los seres humanos de medios de subsistencia. De hecho, cuando la población no se limita, aumenta geoméricamente mientras que los medios de subsistencia lo hacen sólo de manera aritmética”

El último párrafo se puede representar en términos matemáticos de la siguiente manera:

$$N(t) = N_0 e^{rt}$$

Donde $N(t)$ representa el número de individuos de una población al tiempo t (para $t > 0$), N_0 el número de individuos al tiempo inicial ($t=0$), $e = 2,718281828459\dots$, y r es la tasa de crecimiento relativo instantáneo per cápita de la población tasa media de crecimiento durante el lapso transcurrido entre $t = 0$ y $t > 0$. Detrás de esta ecuación subyace una buena colección de supuestos o hipótesis que la sustentan. Entre ellos, podemos identificar dos tipos esencialmente distintos:

- Los supuestos matemáticos. Para poder escribir la ecuación, estamos conviniendo implícitamente en que $N(t)$ sea una función continuamente diferenciable. Este tipo de supuestos son naturales desde el punto de vista de la idealización matemática y normalmente se refieren a las propiedades que deben cumplir las funciones involucradas (continuidad, diferenciabilidad, integrabilidad, etcétera), sus dominios (por ejemplo: intervalos no negativos) o algunas de sus propiedades (signos de las derivadas, máximos unimodales, entre otros).
- Los supuestos fenomenológicos. Ellos se refieren a aspectos del sistema biológico que se estudia: El postulado de Malthus acerca de la constancia de la tasa de crecimiento esconde muchas más hipótesis, si cualquiera de ellas se encuentra ausente entonces este postulado no se sostiene.

Hay otro tipo de supuestos sobre las poblaciones y recursos que subyacen al modelo de Malthus y son los siguientes:

- Los recursos son inagotables y homogéneamente distribuidos. Esta hipótesis es sumamente limitante y no es posible aceptarla si no es bajo condiciones muy especiales, por ejemplo en un cultivo de bacterias bajo condiciones de laboratorio.
- Las generaciones de la población se traslapan. Esta premisa es relativamente débil y, por ende, fácil de aceptar. Son también relativamente pocas las especies que muestran el rasgo opuesto; generaciones separadas o reproducción estacional; como ejemplo de esto último se pueden mencionar las poblaciones de insectos.
- Los individuos de la población son indistinguibles entre sí. De nuevo nos encontramos con una hipótesis fuerte, este supuesto se cumple únicamente en poblaciones de organismos unicelulares. En poblaciones de organismos pluricelulares existen rasgos en la población que

distinguen a los individuos entre sí y que son relevantes para los propósitos demográficos o de la dinámica de la población. Así, por ejemplo, tenemos que diferencias de edad y de sexo implican diferencias en parámetros poblacionales como mortalidad y fecundidad.

- La población se encuentra aislada. Es decir, no interactúa con otras especies. Esta premisa se sostiene únicamente en poblaciones bajo condiciones artificiales.
- La población se encuentra distribuida uniformemente en su hábitat. También es difícil de aceptar pues existen, al menos, dos fuentes de inhomogeneidad que provocan distribuciones geográficas heterogéneas. Una de ellas se debería a la tendencia de muchas especies a formar colonias o mostrar conductas gregarias y la otra a una cierta topografía del terreno que imposibilita una distribución uniforme de los individuos de la población en el espacio.
- La población es cerrada. No existen los fenómenos de emigración ni inmigración. Este supuesto es aceptable en poblaciones aisladas geográficamente (en islas, por ejemplo) o en condiciones de laboratorio.

La ecuación diferencial que se obtiene para el tamaño de la población y su solución son congruentes con el cuerpo de hipótesis. En particular, la solución es el famoso crecimiento exponencial.

1.3.1.2 MODELO DE VELHURST (ECUACIÓN LOGÍSTICA)

Si prescindimos del postulado que se refiere a la inagotabilidad de recursos en el modelo de Malthus, se obtiene el modelo de Verhulst realizada por Pierre-François Verhulst (1804–1849) en 1845, también llamada ecuación logística. Esta ecuación es una de las primeras aplicaciones de principios biológicos de análisis matemático a la dinámica del crecimiento poblacional, lo que llevó a uno de los primeros problemas resueltos de la ciencia no lineal (Verhulst, 1845). La ecuación de Verhulst es biológicamente motivada por una "dinámica de pulsos", el modelo de una especie que se reproduce en la misma temporada cada año, su idea básica fue calcular la tasa de crecimiento de dN/dt en función de una población de N asumiendo proporcionalidad en pequeños valores de N , que decae suavemente a cero cuando la población llega a algunos valores limitantes, y luego integrar la resultante ecuación diferencial ordinaria.

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N \left(1 - \frac{N}{N_0} \right)$$

Donde λ es un exponente de crecimiento y N_0 son constantes positivas. La constante N_0 es la capacidad de carga del ambiente (Murray, 2002) o tasa limitante. Con esta formulación Verhulst limitó el crecimiento de una población biológica.

Podemos continuar el proceso de omitir hipótesis, si se quita aquella de que los individuos sean indistinguibles entre sí, se obtiene el modelo de Leslie (1945) para poblaciones estructuradas. Si se omite la del aislamiento de la población, el de Volterra (1926), si la de distribución uniforme sobre un medio homogéneo, un modelo de parches (Tilman, 1994).

1.3.1.3 MODELO DE MAY (MAPEO LOGÍSTICO): UN MODELO SIMPLE PARA UNA DINÁMICA COMPLEJA

Una versión discreta de ecuación de Verhulst, que fue estudiada por el zoólogo Robert May en 1976, donde se analiza un modelo extremadamente sencillo que presenta una interesante dinámica caótica (May, 1976) (ver figura 2)

$$x_{n+1} = \alpha x_n (1 - x_n) ,$$

Donde X_n es una población normalizada, n es una variable discreta de tiempo (años sucesivos), y α es el parámetro de crecimiento. La idea básica es que la semilla madura en el año n , germina y se reproduce en el año $n+1$.

k	α_k	$\alpha_{k-1} < \alpha < \alpha_k$
0	1	$x_n \rightarrow 0$
1	3	$x_n \rightarrow (1 - 1/\alpha)$
2	$1 + \sqrt{6}$	$x_n = x_{n+2}$
3	3.544 090 359 6 ...	$x_n = x_{n+4}$
4	3.564 407 266 1 ...	$x_n = x_{n+8}$
5	3.568 759 419 5 ...	$x_n = x_{n+16}$
6	3.569 691 609 8 ...	$x_n = x_{n+32}$
etc.	etc.	etc.

Tabla 1. Muestra el comportamiento de la ecuación de May (tomado de Scott, 2007).

Aunque existe una solución completa para la ecuación diferencial ordinaria (EDO) del modelo de Velhurst, la situación para la correspondiente ecuación diferencial en diferencias (EDD) del modelo de May es mucho más intrincada e interesante, como los siguientes hechos numéricos lo muestran:

- Para $0 \leq \alpha < 1$, la ecuación de May implica a la población en un estado de equilibrio de cero, correspondiente a $\lambda < 0$ en la EDO en el modelo de Velhurst.
- Para $1 < \alpha < 3$, hay un estado de equilibrio de la población de $1 - 1/\alpha$, tal como en el caso de la EDO, sin embargo esto puede ser visto como una solución periódica con periodo 1.
- En $\alpha = 3$, esta solución de equilibrio (o periodo 1) se bifurca en dos soluciones, resultando el periodo 2; entonces $x_n = x_{n+2}$.
- En $\alpha = 1 + \sqrt{6}$, estas dos soluciones se bifurcan una vez más en cuatro soluciones, resultando el periodo 4; entonces $x_n = x_{n+4}$.
- En ciertos valores altos de α (como se observa en la Tabla 1) las soluciones se bifurcan una vez más en ocho con periodo 8, dieciséis con periodo 16, y así se sigue.

De manera interesante hay un valor crítico de α

$$\alpha_\infty = 3.569\,945\,672 \dots$$

Más allá del cual la solución llega a ser irregular o caótica. El diagrama de bifurcación de la figura... muestra una de las varias “rutas hacia el caos” que son exhibidas por sistemas dinámicos no lineales (Glendinning, 2005).

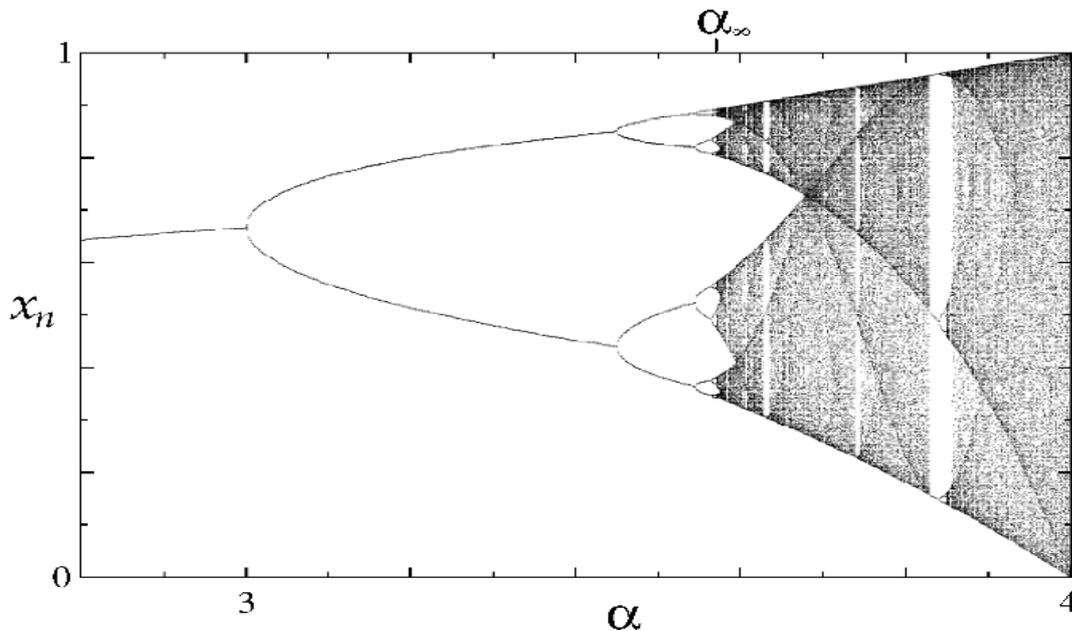


Figura 2. Diagrama de bifurcaciones para las soluciones de la ecuación de May (tomado de Scott, 2007).

1.3.1.4 MODELO DE LOTKA-VOLTERRA

Una característica importante de la dinámica de poblaciones es la interacción entre un depredador de especies y sus presas, que se fue estudiada de forma independiente por el químico Alfred Lotka en 1910 (motivado por problemas en la cinética química) (Lotka, 1910 y 1920) y por el matemático Vito Volterra en la década de 1930 (motivado por las variaciones en las poblaciones de peces en el mar Adriático) (Volterra, 1937). En este caso la presa se alimenta de una fuente de nutrientes que permite a su población crecer en ausencia de un depredador, y este último a su vez se alimenta de las presas, por lo tanto el sistema es modelado por las ecuaciones no lineales acopladas:

$$\frac{dN_1}{dt} = \lambda_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{N_{10}} \right) - c_1 N_1 N_2 ,$$

$$\frac{dN_2}{dt} = -\lambda_2 N_2 + c_2 N_1 N_2 ,$$

Donde N_1 es la población de presas y N_2 es la población de depredadores. Si $N_1 = 0$, N_2 se reduce a cero como $\exp(-\lambda_2 t)$, por lo que la necesidad de los depredadores de la presa. Si $N_2 = 0$, por el contrario, la población de presas crece hasta su valor límite. Bajo condiciones paramétricas apropiadas, las especies de depredadores y presas oscilan en la forma que se muestra en la figura... y esta dinámica se describe de la siguiente manera: una pequeña población de depredadores permite a la población de presas crecer rápidamente hasta su valor límite (N_{10}), pero cuando la población de presas es elevada, entonces la población de depredadores comienza a crecer rápidamente, lo que finalmente hace que la población de presas para disminuir, lo que a su vez conlleva a la disminución de los depredadores, y el ciclo comienza de nuevo. Con la suposición bilineal de que la tasa de transferencia de biomasa entre las especies de presa y depredadores es proporcional a el producto de sus poblaciones (N_1, N_2), las ecuaciones dinámicas pueden ser integradas para obtener trayectorias cerradas en el plano fase depredador-presa, que corresponde a una familia de soluciones periódicas exactas de una ecuación diferencial ordinaria no-lineal (Goel, 1971).

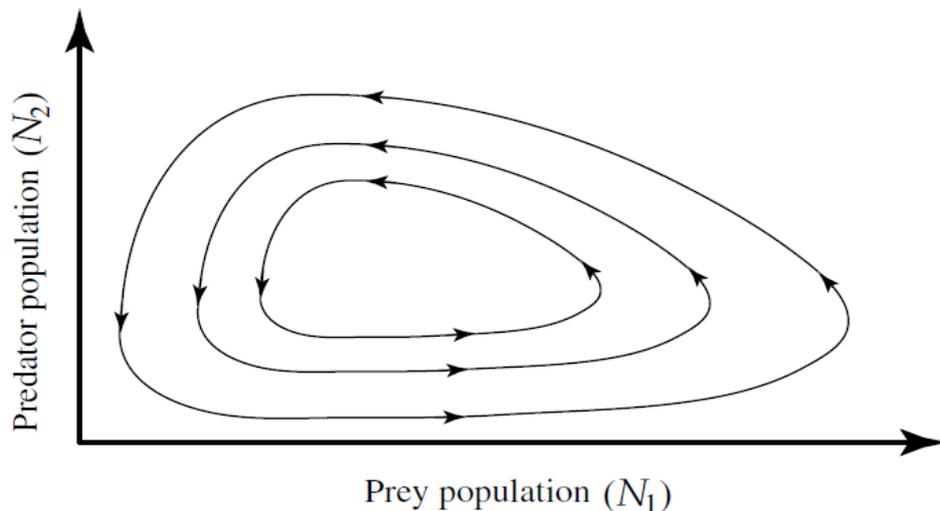


Figura 3. El espacio fase ciclo límite de poblaciones de presas y depredadores, indica un comportamiento oscilatorio donde las flechas indican la dirección del tiempo (tomado de Scott, 2007).

En los últimos 30 años los estudios en dinámica poblacional han sido complementados por la Teoría de Juegos Evolutivos (TJE), desarrollada por primera vez por John Maynard Smith. Bajo esta dinámica, algunos los conceptos de la biología evolutiva puede tomar una forma matemática determinista (http://es.wikipedia.org/wiki/Biología_matemática consultado el 23/11/11). Lo que es más, el área de “Dinámica Evolutiva de Juegos” es la aplicación de los métodos de la dinámica de poblaciones a la Teoría de Juegos (Hofbauer & Sigmund, 2003). Como ejemplo de ello, como se mencionó arriba la ecuación de Lotka-Volterra es muy importante en estudios de ecología y describe la interacción de n especies y tiene la siguiente forma

$$\frac{dy_i}{dt} = y_i \left(r_i + \sum_{j=1}^n y_j b_{ij} \right)$$

La abundancia de especies i esta dadapor y_i , que es un número no negativo. La tasa de crecimiento de las especies i está dada por r_i . La interacción entre las especies i y j esta dada por b_{ij} . Los parámetros r_i y b_{ij} . Esta ecuación y la ecuación replicadora son matemáticamente equivalentes. Una ecuación replicadora con n estrategias puede ser transformada en una ecuación Lotka-Volterra con $n - 1$ especies. La matriz $n \times n$ $A = [a_{ij}]$ define la interacción de las n estrategias en la ecuación replicadora

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i \left(\sum_{j=1}^n x_j a_{ij} - \phi \right)$$

La ecuación Lotka-Volterra

$$\frac{dy_i}{dt} = y_i \left(r_i + \sum_{j=1}^{n-1} y_j b_{ij} \right)$$

con los parámetros $r_i = a_{in} - a_{nn}$ y $b_{ij} = a_{in} - a_{nj}$ es equivalente a la ecuación replicadora. Entonces $y = \sum_{i=1}^{n-1} y_i$. la equivalencia se puede mostrar con la transformación $x_i = y_i / (1 + y)$ para $i=1, \dots, n$ y $x_n = 1 / (1 + y)$.

En este sentido es correcto utilizar la TJE para estudios donde se describe la dinámica de las poblaciones basados en el cambio de frecuencias de los individuos, en particular cuando estos cambios dependen del éxito de cada individuo dentro de la población total. En la siguiente sección se dará una breve introducción a esta herramienta que es el eje conceptual del modelo aquí planteado.

"Paradójicamente, ha resultado que la teoría de juegos es más fácil de aplicar a la biología que en el campo del comportamiento económico para el que fue originalmente diseñado. "
- John Maynard Smith

2. TEORÍA DE JUEGOS: CONCEPTOS BÁSICOS Y TRANSICIONES

El origen de la Teoría de Juegos es producto de las problemáticas relacionadas con las decisiones racionales en situaciones que involucran conflictos de intereses. El término teoría de juegos deriva del análisis de los así llamados juegos de estrategia como el ajedrez, Bridge, etc. (Rapoport, 1994). El nombre "juego" fue introducido en 1921 por el matemático francés Émile Borel, él estaba preocupado por el "bluffing" en el poker e inicio 'la théorie du jeu'. También trabajó sobre la dificultad de encontrar una estrategia pura óptima para el juego de "chemin de fer". En una serie de artículos, Borel (1921, 1924, 1927) formuló los conceptos de aleatorización a través de estrategias mixtas (las cuales también definió), la eliminación de las malas estrategias (dominadas), y la solución de un juego estratégico. Borel expreso su creencia de que la teoría de juegos psicológicos podría tener aplicaciones económicas y militares (Schmidt, 2002). En un artículo, escrito para el Coloquio Menger en Viena (Neumann, 1928), von Neumann definió, y resolvió completamente, un juego de suma cero para dos jugadores. El especuló sobre los juegos de N -jugadores, que eran más complicadas debido a la posibilidad de coaliciones: con tres o más jugadores, algunos jugadores podrían beneficiarse de la cooperación. Más tarde, en un famoso artículo entregado al club de Economía de Princeton en 1932, en el mismo año que publicó su libro sobre los fundamentos de la mecánica cuántica, von Neumann presentó todo el aparato de programación lineal y los fundamentos de su último libro de teoría de juegos junto con Morgenstern publicado en 1937 (tomado de Grabbe & Behavior, 2005). En 1937, la sección matemática de "The Science News Letter" se reportó una plática dada por von Neumann en Princeton sobre juegos tales como una versión simplificada de poker y el juego de piedra-papel-tijera. Copeland (1945) expresó que:

"posteriormente se considerará (la teoría de juegos) como uno de los mayores logros científicos de la primera mitad del siglo XX".

Von Neumann y Morgenstern fueron los primeros escritores en definir un concepto de equilibrio económico estático que no dependiera de las formas de interacción para modelar una competencia perfecta. Ellos especificaron que, un conjunto S de elementos (imputaciones) es una solución cuando posee estas dos propiedades:

1. Ninguna y contenida en S es dominada por una x contenida en S .
2. Cada y no contenida en S es dominada por alguna x contenida en S (Von Neumann y Morgenstern, 1947).

A diferencia de previos intentos de equilibrio, tales como el equilibrio competitivo general de Walras, Pareto, y Fisher; la definición de equilibrio de von Neumann y Morgenstern no depende de alguna "regla del juego" en particular, aunque cualquier aplicación de los conceptos es dependiente del modelo (Schmidt, 2002). Entre 1950 y 1959, cuatro volúmenes de *Contributions to the Theory of Games*, edited by H. W. Kuhn y A. W. Tucker, entre otros; aparecen en la serie de *Annals of Mathematics Studies* patrocinado por *the Annals* a través de Princeton University Press. En esta serie se publicaron la mayoría de los trabajos más importantes sobre teoría de juegos en la década. El artículo de John Nash (1950) sobre "Juegos no cooperativos", se convirtió en un punto clave en el siguiente paso de la Teoría de Juegos después de von Neumann y Morgenstern.

En sus comienzos, una serie de consideraciones teóricas limitaron considerablemente su aplicabilidad. Esta situación fue cambiando gradualmente hasta que, hacia fines de los 70s y durante los 80s, se produjeron desarrollos espectaculares, fundamentalmente gracias al trabajo de John Maynard Smith y su concepto de estrategia evolutivamente estable (ESS). John von Neumann y Morgenstern estaban al tanto de la dificultad que fue resuelta gracias a las ESS, al final del primer capítulo de *“Theory of Games and Economic Behavior”*, escriben:

“Hemos mencionado enfáticamente que nuestra teoría es esencialmente estática. Una teoría dinámica podría de manera incuestionable proveer una explicación más completa y preferible. Sin embargo hay amplia evidencia proveniente de otras ramas de la ciencia de que es inútil tratar de construir una en tanto que el lado estático no sea completamente entendido”.

Los objetivos originales de la teoría consistían en encontrar principios generales del comportamiento racional. Se esperaba que éste resultara óptimo contra un comportamiento irracional. Se analizaban entonces experimentos imaginarios entre jugadores perfectamente racionales, y que sabía que sus oponentes también lo eran, y que usarían una estrategia similar. Resultó que se estaba pidiendo demasiado, que la racionalidad de los jugadores era una condición demasiado restrictiva y en última instancia perjudicial (Abramson, 2006). Algunos de estos conflictos se resolvieron como se verá más adelante con la creación de la Teoría de Juegos Evolutivos.

2.1 DESCRIBIENDO EL JUEGO: LAS REGLAS

Una descripción completa de un juego incluye número de jugadores, conjunto de posibles acciones, sus ganancias para cada combinación de movimientos y la estructura de información sobre la cual se mueve (quién conoce qué?, cuándo?); resumiendo, los elementos esenciales de un juego son: jugadores, acciones, pagos e información (PAPI por sus siglas en ingles). Que colectivamente se conocen como las reglas del juego, y el objetivo del modelador es describir una situación en términos de las reglas de un juego con el fin de explicar lo que se sucederá en esa situación. Tratando de maximizar sus pagos, los jugadores diseñan planes conocidos como las estrategias que recogen las acciones en función de la información que ha llegado en cada momento (Rasmusen, 2001).

2.1.1 CLASIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Basicamente se puede categorizar la estructura informacional de un juego en información: perfecta, completa, segura, y simétrica.

1. En un juego de información perfecta (como el ajedrez), los jugadores siempre conocen todo lo que puede pasar en cualquier momento del juego. Cuando la información es imperfecta, se hace necesario observar el camino de lo que los jugadores conocen, es decir; la progresión del árbol de juego. El arquetipo de juego con información incompleta es el Poker. Se sabe que los buenos jugadores de Poker “bluffean”, es decir; pretenden que tienen una carta que no esta en su poder en muchas ocasiones.

1. Un juego de información completa es aquel en el que las reglas del juego son comúnmente conocidas por todos los jugadores. Cuando la información es incompleta, el problema es usualmente que los jugadores pueden ser de varios tipos con diferentes preferencias y creencias (Binmore, 2007).
2. Un juego de certeza no se mueve por la naturaleza después de cualquier jugador se mueve. De lo contrario es un juego de incertidumbre.

3. En un juego de información simétrica la información de un jugador se establece en cualquier nodo donde se elige una acción. En otro caso un nodo terminal contiene al menos los mismos elementos que los conjuntos de información de cada jugador. De lo contrario es un juego de información asimétrica.

Algunos conceptos tienen un significado particular en el contexto de la Teoría de Juegos, por ejemplo:

1. Racionalidad: un jugador es racional si sus decisiones tomadas son para maximizar su pago esperado.
2. Inteligencia: un jugador es inteligente si reconoce que los demás son racionales.

2.2 REPRESENTACIONES DEL JUEGO: FORMA ESTRATÉGICA Y EXTENSIVA

Una vez que el juego se ha especificado, puede distinguirse entre movimientos (o acciones) y las estrategias. Una *estrategia pura* para un jugador es un plan de acción. En él se especifica lo que el jugador va a hacer en función de lo que él mismo sabe (o acerca de los eventos exógenos sobre los movimientos de otros jugadores anteriores) en cada momento en el juego. Una *estrategia mixta* es una distribución de probabilidad sobre el conjunto de estrategias puras del jugador. En otras palabras, elegir una estrategia mixta de un jugador es realmente la elección de un dispositivo de azar y la estrategia a jugar dependerá de los resultados de la aleatorización. Por lo tanto, toda estrategia pura es también una mezcla de estrategia, que asigna una probabilidad de uno a esa estrategia (pura) y de cero a las estrategias puras otros. Cabe mencionar que las estrategias puras que solo consideran la utilización de una sola estrategia sin modificarla conforme avanza el juego; es decir, son un caso particular de las estrategia mixtas. Como ejemplo consideremos el juego piedra, papel o tijera con la matriz de pagos dada por:

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{ccc}
 & \textit{Piedra} & \textit{Papel} & \textit{Tijera} \\
 \textit{Piedra} & \left(\begin{array}{ccc}
 0 & -1 & 1 \\
 1 & 0 & -1 \\
 -1 & 1 & 0
 \end{array} \right) \\
 \textit{Papel} \\
 \textit{Tijera}
 \end{array}
 \end{array}$$

Supongamos que el jugador 1 juega siempre en estrategias puras, por ejemplo piedra. Entonces el jugador 2 podría sacar ventaja de ello jugando siempre papel. Una mejor respuesta del jugador 1 sería entonces jugar con estrategias mixtas, es decir, asignarle cierta probabilidad a cada estrategia y en cada jugada elegir aleatoriamente de acuerdo a la distribución elegida. Puede demostrarse que siempre que haya sesgo en estas probabilidades (es decir, cuando se le asigne más probabilidad a una estrategia que a otra), el otro jugador puede sacar ventaja de ello y mejorar su pago esperado.

Ahora bien, para ver la diferencia entre los movimientos y las estrategias consideremos el siguiente juego.

Dos líneas aéreas, A y B, operan en una determinada ruta. A es el precio líder-debido a que se mueve primero- y elige entre los dos movimientos: el precio de los boletos de \$ 200 y \$ 300; B, el que sigue al líder, observa el movimiento de A, a continuación, elige de entre \$ 200 y \$ 300.

Las estrategia A es la misma que su propios movimientos (\$ 200 y \$ 300), ya que no se observa nada antes de su movimiento. B tiene cuatro estrategias (por que tuvo dos jugadas): (1) elegir \$ 300, independientemente de lo que A elija, (2) elegir \$ 200, independientemente de lo que A elija, (3) elegir \$ 300 si A elige \$300, de lo contrario elije \$ 200, y (4) elegir \$ 200 si A elige \$ 300, de lo contrario elije \$ 300. Observe cómo cada estrategia de B especifica lo que hará en cada estado

posible de su información (es decir cada movimiento que A podría hacer). Una estrategia, ya que es un plan de acción, se puede delegar a un agente. Lo único que el agente tiene que hacer es seguir el plan contenido en la estrategia. Sin embargo, la principal ventaja de pensar en términos de las estrategias es que hacen posible una representación compacta del juego (lo que se llama la “representación de forma estratégica” de un juego).

Una representación de forma estratégica del juego (también llamado “representación de forma normal”) consiste de un conjunto de posibles estrategias, una para cada empresa, y de los pagos a cada una de las empresas para cada combinación de estrategias. Una característica importante de esta representación es que incluso aunque la empresa se puede mover de forma secuencial en el juego, “juega” sus estrategias de forma simultánea, es decir, sin la observación de las estrategias sus competidores. Si las empresas pudieran observar las estrategias de sus competidores antes de jugar su propia estrategia, podrían desarrollar una estrategia nueva -una “superestrategia- condicionada sobre la estrategia que observan. La única manera de evitar ésta regresión es que las estrategias se jueguen al mismo tiempo. John von Neumann argumentaba que en primera instancia cualquier juego puede ser reducido a su *forma estratégica*, de hecho se le denomina *forma normal* por esta razón. Sin embargo, en el caso del juego del ajedrez es claro que no siempre ésta propuesta es la más practica, ¡hay más estrategias puras que el número estimado de electrones en el universo conocido!.

La descripción más detallada de un juego, de la cual se deriva la forma estratégica y que representa de forma explícita el flujo de movimientos e información es llamada una representación en *forma extensiva*. Los teóricos del juego utilizan la analogía de un árbol para describir un juego en forma extensiva. Cada movimiento corresponde a un punto llamado nodo donde se ramifica el árbol, las raíces del árbol corresponden al primer movimiento en el juego. Las ramas en cada nodo corresponden a las elecciones que pueden ser realizadas en cada movimiento. Las hojas corresponden a los resultados finales del juego, por consiguiente podemos observar la ganancia obtenida por cada jugador dispuestas en las ellas. En esta representación del juego se pueden ver lo que los jugadores mueven en cada nodo y el conocimiento que tienen los jugadores sobre lo acontecido hasta el momento actual del juego, en el que se basan para realizar el último movimiento (Binmore, 2007).

La figura 9-A es una representación de forma extensiva del juego de Pricing airline. Los juegos en forma extensiva tienen *información imperfecta* si alguna firma en algún estado no conoce que movimiento realiza otra empresa o la “naturaleza” inventada de manera temprana en el juego (la naturaleza) (contrasta con juegos de información incompleta donde las incertidumbres son sobre las reglas del juego. Un juego de información imperfecta puede ser un juego de información completa si la estructura de la información es normalmente conocida al comienzo del juego. Por ejemplo si en el juego del precio de las aerolíneas se mueven simultáneamente o incluso a diferentes tiempos tan grandes que no vean los otros movimientos, tendríamos un juego de información imperfecta. La figura 9-B es una representación de forma extensiva de éste juego, el rectángulo punteado alrededor de los nodos 1 y 2 indica que la empresa B no conoce si está en el nodo 1 o en el 2. (también podemos dibujar el árbol de juego para estos juegos de movimiento simultáneos con B moviendo primero y A sin observar lo que mueve B. Esto puede ser un juego de información completa si es normalmente conocida al comienzo del juego que en los nodos 1 y 2 B no conoce que movimientos realizó A de manera temprana (Sridhar, 1985).

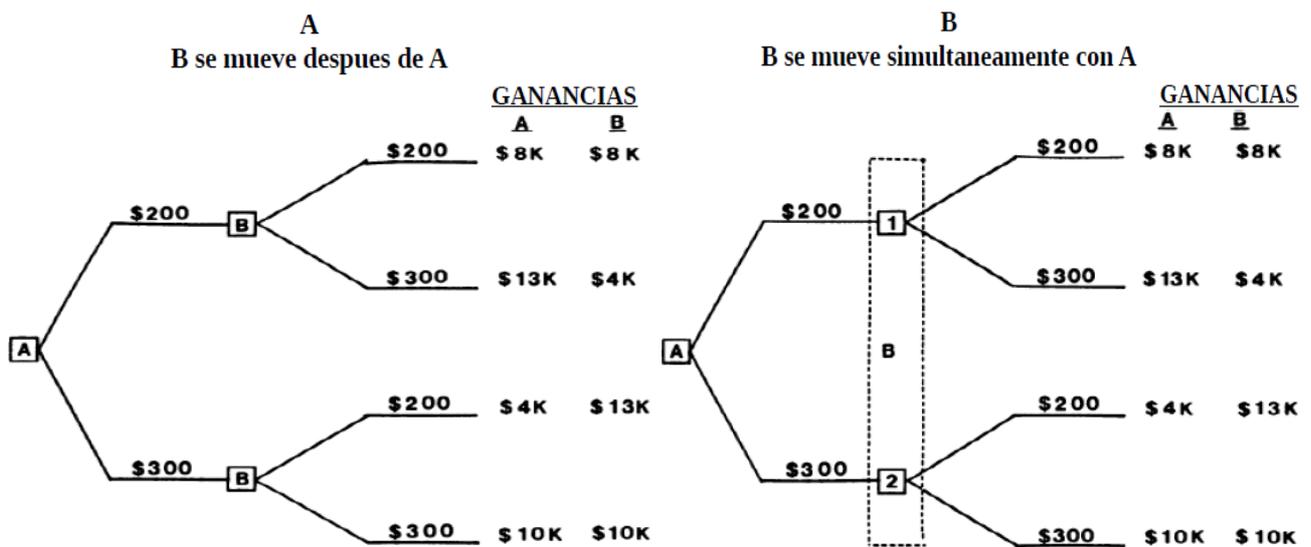


Figura 4. Representación en forma extensiva un juego del precio en aerolíneas.

2.3 EQUILIBRIO DE NASH Y “EL DILEMA DEL PRISIONERO”

El equilibrio de Nash (NE) el concepto central de la teoría de juegos no cooperativos (Nash, 1950). Definición: un equilibrio es una lista de estrategias (puras o mixtas), una para cada jugador, con la propiedad de que el jugador no decide cambiar su propia estrategia de manera unilateral. En otras palabras, para cada jugador su propia estrategia en el equilibrio es la mejor respuesta a las otras en el equilibrio, donde la “bondad” de una estrategia está determinada por la función de utilidad del jugador.

Hay un famoso ejemplo de un juego bimatricial, que es usado en varios contextos para argumentar que el NE no siempre es la mejor solución a un juego no cooperativo.

Suponga que dos sospechosos son detenidos bajo la sospecha de que cometieron un crimen serio. Cada uno de ellos puede ser declarado culpable solo si el otro provee evidencia en su contra, en otro caso serán apresados como culpables de una pequeña acusación. Para convencer a los sospechosos de dar evidencia en contra del otro, el que lo haga puede reducir su sentencia a la mitad. De hecho, los prisioneros son retenidos en celdas separadas y sin comunicación entre ambos. La situación se describe en la figura 10 donde las entradas son el tiempo de la sentencia para cada sospechoso, en todas las situaciones posibles. En este caso, maximizar la ganancia los jugadores equivale a minimizar su condena.

	<i>Testifica</i>	<i>Rechaza</i>
<i>Testifica</i>	(2, 2)	(10, 1)
<i>Rechaza</i>	(1, 10)	(5, 5)*

Figura 5. Representación matricial del dilema del prisionero.

Como se mencionó anteriormente en la Teoría de Juegos se esperaba que un comportamiento racional resultara óptimo contra uno irracional. Sin embargo como se observa en el ejemplo de la figura 10, no siempre el ser racional y buscar el mayor pago resulta ser la solución más óptima puesto que, el único equilibrio de Nash (indicado por el asterisco) de este juego está dado por el par de estrategias puras (testificar - testificar) con el resultado de que ambos pasen 5 años en prisión. Este resultado es estrictamente dominado por el par de estrategias rechazar-rechazar, que sin embargo no es un equilibrio y entonces no es una solución realista al problema cuando los jugadores no pueden llegar a un convenio mutuo, en este caso el resultado más óptimo del juego es

testificar-testificar con una condena de 2 años a cada jugador. Este ejemplo muestra que el NE puede ser un resultado que se encuentra muy alejado de la eficiencia (Haurie, 2000). La “especie” de los jugadores racionales comienza su camino hacia la extinción al introducirse la doctrina de la “mano temblorosa”: ¿qué pasaría si un jugador creyese que, ocasionalmente, su oponente haría la jugada “incorrecta” en lugar de la “correcta”? Es una cuestión sumamente “racional” de considerar. ¿Qué tan “ocasional” podría ser ese comportamiento? ¿Tiene relevancia que los jugadores se equivoquen “a propósito”, habiendo concebido la jugada correcta, pero no llevándola a cabo?. Una vez abierta la puerta de la irracionalidad, no hubo vuelta atrás: los jugadores ya no son “lógicos perfectos”. Esta situación resultó en extremo favorable para la teoría ya que abrió las puertas a innumerables aplicaciones en las ciencias sociales, desde la ética a la economía, desde la política hasta el comportamiento animal. Al no estar restringidos por el comportamiento racional, los jugadores pueden aprender, adaptarse, evolucionar. En lugar de encontrar la solución “perfecta” basada en consideraciones a priori, se trata ahora de estudiar el comportamiento dinámico de modelos de juegos definidos por estrategias, ganancias y mecanismos de adaptación. No está para nada claro que la situación vaya a alcanzar un estado estacionario.

Ahora bien, ¿por qué es esto relevante para la biología? Todos los aspectos del comportamiento animal tienen alguna influencia en uno de los conceptos centrales de la evolución: la adecuación (estrictamente, el número de descendientes vivos que un individuo produce). La selección natural tiene por efecto que el comportamiento de un animal tienda a maximizar su adecuación. El comportamiento óptimo —que maximiza la adecuación— resulta de un balance entre beneficios y costos. Por ejemplo, consideremos un animal macho que produce un sonido para atraer a las hembras y aparearse. La intensidad del sonido que produce tiene asociado un beneficio y un costo: cuanto más fuerte chillen, por ejemplo, de más lejos lo oirán sus potenciales parejas; pero chillar más fuerte cuesta más energía. Ambas tendencias tendrán por efecto que la intensidad óptima se encuentre en algún valor intermedio, en principio seleccionado naturalmente. Ahora bien, en general este animal no se encontrará solo, sino que habrá otros machos tratando de atraer a las mismas potenciales parejas. De manera que el éxito de su comportamiento dependerá no solamente de cuán fuerte chillen, sino de cuán fuerte chillen los demás. Una estrategia posible, por ejemplo, será quedarse callado en medio de sus congéneres chillones. De esta manera no incurre en el gasto asociado a la llamada de apareamiento. Este comportamiento recibe el nombre de satélite. Si las hembras no son muy selectivas al acercarse a los machos y se aparean indiscriminadamente con ellos, el macho satélite probablemente tenga una ventaja sobre los otros, ya que percibe los beneficios sin incurrir en los costos.

En todo caso, lo que está claro es que la adecuación ahora no depende simplemente de la relación entre costos y beneficios, sino que depende también de las estrategias, o modos de comportamiento, que ejerzan todos los participantes (Abramson, 2006).

2.4 BIOLOGÍA VERSUS ECONOMÍA

Es posible distinguir a dos grupos que estudian la teoría de juegos evolutivos. El primero, pudiesen ser llamados teóricos del juego en biología, sucesores de su fundador (John Maynard Smith), consideran al sistema dinámico como un modelo de la evolución del comportamiento de una población de estrategias puras que tienen una mayor rentabilidad (adecuación) y por tanto un aumento en su frecuencia relativa debido a su mayor éxito reproductivo. Los modelos de juego que son de interés para este grupo suelen tener una estrategia evolutivamente estable (ESS). La ventaja obvia de este método de predicción es que evita la necesidad de resolver el sistema dinámico subyacente. Un ESS es especialmente atractiva, ya que se resiste a las invasiones de mutantes raros que aparecen durante el tiempo evolutivo.

El otro grupo, serían los teóricos del juego en la economía posteriores a Reinhard Selten, uno de sus primeros proponentes, retoman la perspectiva de la teoría de juegos clásicos en que los individuos toman decisiones racionales sobre su elección de la estrategia. En términos biológicos, la diferencia entre estos grupos se convierte en una cuestión de la naturaleza versus la crianza. Teóricos del juego en la economía asumen que cada individuo elige cierta estrategia basado en sus propias circunstancias (naturaleza) o el medio ambiente (crianza), mientras que los biólogos suponen que la naturaleza predetermina la estrategia quizás a través de la composición genética del individuo. Los juegos interesantes para los teóricos del juego económico tienden a tener muchos NE como posibles soluciones, pero a menudo no tienen ESS. El problema entonces es que el NE, en su caso, se considera la solución al juego. Y elaborados argumentos de racionalidad se requieren para seleccionar uno. Restringir la elección a NE que son dinámicamente estables ofrece una técnica de selección de equilibrio especialmente atractiva para muchos teóricos del juego económico (por ejemplo Samuelson, 1997), ya que normalmente asume mucho menos la racionalidad por parte de los jugadores individuales del juego. Las comparaciones entre los dos grupos fueron desarrolladas inicialmente en modelos de juegos de dos jugadores, donde ambos jugadores tienen el mismo conjunto de estrategias posibles. El concepto original de ESS Maynard Smith se aplica más directamente a los modelos en biología, de una especie que se reproduce asexualmente. El concepto ha sido ampliado con el modelo biológico más realista de las especies que se reproducen sexualmente (Cressman 1992; Hofbauer y Sigmund 1998) y a la evolución dependiente de la frecuencia en varias especies (Cressman et al 2000). Casos especiales de estos últimos modelos en general incluyen juegos no cooperativos de N -jugadores, un tema que ha recibido mucha atención en los libros estándar de los teóricos del juego económico (por ejemplo Van Damme, 1991; Binmore, 1992).

Sobre la interacción entre estas ciencias aparentemente no relacionadas (biología y economía) Cressman (2003) escribe:

“He estado continuamente sorprendido por las conexiones previstas entre la teoría de juegos en biología y economía, tanto en sus conceptos como en sus técnicas. A este respecto, consideremos las siguientes dos conexiones de forma normal: en el gran nivel conceptual, la teoría general de la selección natural en un solo locus en una especie de reproducción sexual se convierte en una clase especial de los juegos en dinámica evolutiva donde los concursantes se reparten las ganancias igualmente -los llamados juegos de asociación en la literatura económica-”
(Hofbauer & Sigmund 1998).

La línea divisoria entre estos dos grupos se ha hecho diluyendo cada vez a través de interacciones entre ellos y la propagación de la teoría de juegos evolutivos a otras disciplinas. Los teóricos del juego biológico (por ejemplo, Maynard Smith, 1982) de manera implícita asignan un poder de decisión racional a sus poblaciones, justificando el comportamiento observado en la población con argumentos de razonamiento estratégico. Por otro lado, la gran cantidad de modelos de aprendizaje analizados por los teóricos del juego económico (por ejemplo, Weibull 1995, Samuelson, 1997; Fudenberg y Levine 1998) donde los individuos basan sus decisiones racionales sobre información limitada (es decir, los individuos son limitadamente racionales) conducen naturalmente a una dinámica poblacional que resulta de interés para los teóricos del juego biológico.

2.5 TEORÍA DE JUEGOS EVOLUTIVOS.

La Teoría de Juegos Evolutivos (TJE) se originó como una aplicación de la matemática de la Teoría de Juegos a los contextos biológicos, a partir de comprender que la adecuación depende de la frecuencia de un fenotipo dado dentro de una población y que este cambio de frecuencia presenta un aspecto estratégico para la evolución (Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2009).

En el prefacio de “*Evolution and Theory of Games*”, Maynard Smith señala que:

"paradójicamente, ha resultado que la teoría de juegos es más fácil de aplicar a la biología que en el campo del comportamiento económico para el que fue originalmente diseñado. "

En 1972, el mismo Maynard Smith definió el concepto de una estrategia evolutivamente estable (ESS) en el artículo “*Theory of games and evolution of fighting*”. Sin embargo, fue la publicación de “*The logic of animal conflict*”, por Maynard Smith y Price en 1973 que introdujo el concepto de ESS ampliamente en la comunidad científica. En 1982, Maynard Smith vuelve a realizar aportaciones importantes a la Teoría de Juegos Evolutivos en el texto seminal “*Evolution and Theory of Games*”, seguido en breve por la famosa obra de Robert Axelrod “*The evolution of cooperation*” en 1984.

Hay dos enfoques de la Teoría de Juegos Evolutivos. El primer enfoque deriva del trabajo de Maynard Smith y Price y emplea el concepto de la estrategia evolutivamente estable como la principal herramienta de análisis. El segundo enfoque construye un modelo explícito del proceso por el cual la frecuencia de las estrategias de cambio en la población y las propiedades de los estudios de la dinámica evolutiva dentro de ese modelo, y se realiza mediante el replicador dinámico.

El primer acercamiento, por lo tanto; se puede considerar que provee un análisis conceptual de forma estática de estabilidad evolutiva. "Estático", porque, aunque las definiciones de estabilidad evolutiva están dadas, las definiciones avanzadas no suelen referirse a los procesos subyacentes mediante los que los comportamientos (o estrategias) cambian en la población. El segundo enfoque, en cambio, no trata de definir un concepto de estabilidad evolutiva: una vez que se establece la dinámica de las poblaciones, todos los conceptos de estabilidad estándar que se utilizan en el análisis de sistemas dinámicos se pueden realizar.

2.5.1 SUSTENTO TEÓRICO

La teoría de juegos evolutivos no se fundamenta sobre supuestos de racionalidad (como la teoría de juegos clásicos) pero sí en la idea de que procesos de selección natural Darwinista (Fischer, 1930) conducen a los organismos hacia la optimización de su éxito reproductivo (Hammerstein & Selten, 1994). Combina los principios de la teoría de juegos clásicos, evolución y sistemas dinámicos para explicar la distribución de diferentes fenotipos en poblaciones biológicas. En lugar de trabajar por la mejor estrategia, los diferentes fenotipos en una población son asociados con estrategias básicas que se han formado a través de la prueba y el error en un proceso de selección natural o aprendizaje. También puede ser utilizada para interpretar a los juegos clásicos desde una perspectiva diferente. En lugar de calcular directamente las propiedades de un juego, se simulan poblaciones de jugadores usando diferentes estrategias y se utiliza un proceso similar a la selección natural para determinar cómo evoluciona la población. Esto se hace a través de un análisis de estabilidad de estas ecuaciones diferenciales y de sus implicaciones en el juego (Cressman, 1992). Un concepto central de la teoría de juegos evolutivos es la noción de *estrategia evolutivamente estable* (ESS) introducida por J. Maynard-Smith y G. Price. La ESS es descrita como una estrategia que tiene la propiedad de que si todos los miembros de la población la adoptan ninguna estrategia mutante puede invadir la población bajo la influencia de un proceso de selección natural. Las ESS son interpretadas como resultados estables del proceso de selección natural. El proceso de selección natural que determina cómo evolucionan las poblaciones jugando estrategias específicas se conoce como el *Replicador Dinámico* cuyos puntos fijos estables son equilibrios de Nash (Myerson, 1991).

Las utilidades o ganancias se dan en términos de la adecuación, una medida del éxito reproductivo (Cressman, 1992). Las estrategias se consideran programas heredados para cualquier situación concebible los cuales controlan el comportamiento del individuo. Los miembros de una población interactúan en una situación de tipo juego y la acción conjunta de procesos de selección y mutación reemplazan unas estrategias por otras con un mayor éxito reproductivo. En este tipo de juego es menos importante conocer cual miembro juega qué estrategia, pero es realmente importante conocer cuál es la “frecuencia relativa” de las acciones, es decir; la probabilidad con la que un jugador juega una estrategia.

Cada agente en un juego de n jugadores donde el i -ésimo jugador tiene como espacio estratégico S_i se modela por una población de jugadores las cuales tienen que ser particionados en grupos. Los individuos que pertenecen a un mismo grupo jugarán todos la misma estrategia. Aleatoriamente se hace jugar a los miembros de las subpoblaciones unos en contra de otros. Las poblaciones que se desempeñen mejor; es decir tengan mayor valor de adecuación, crecerán y aquellas que no disminuirán hasta eventualmente desaparecer. El proceso de selección asegura la supervivencia de los mejores jugadores a expensas del resto. El equilibrio en una población ocurre cuando los valores de adecuación para todas las estrategias son iguales.

2.5.2 ESTABILIDAD EVOLUTIVA Y ESTRATEGÍAS EVOLUTIVAMENTE ESTABLES

Considérese una población grande en la cual un juego de dos jugadores $G = (S,E)$ aleatoriamente apareados se juega generación tras generación. Sea p la estrategia jugada por la vasta mayoría de la población, y sea r una estrategia mutante presente en pequeña frecuencia. Ambas p y r pueden ser puras o mezcladas. Una Estrategia Evolutivamente Estable (ESS) (Maynard-Smith & Price, 1973) p de un juego simétrico entre dos jugadores $G = (S,E)$ es una estrategia pura o mezclada para G la cual satisface las siguientes condiciones:

$$E(p,p) > E(r,p)$$

$$\text{Si } E(p,p) = E(r,p) \text{ entonces } E(p,r) > E(r,r)$$

Debido a que la condición de estabilidad únicamente concierne a las mejores respuestas alternativas, p es evolutivamente estable si (p,p) es un punto de equilibrio estricto. Una ESS es también un equilibrio de Nash debido a que es la mejor respuesta a sí misma y el juego es simétrico. El conjunto de todas las estrategias que son ESS es un subconjunto de los NE del juego. Una población que juega una ESS puede resistir la invasión de un pequeño grupo de mutantes que juegan una estrategia diferente, esto significa que si un pequeño grupo de individuos los cuales se introducen en una población en el estado ESS, el proceso de selección natural eliminará eventualmente a los invasores. Las ESS son interpretadas como resultados estables de procesos de selección natural (Guevara, 2006).

Ahora exploremos el caso de juegos con más de dos estrategias. Las ganancias para la estrategia S_i versus S_j está dadas por $E(S_i, S_j)$

1. La estrategia S_k es un equilibrio de Nash estricto si

$$E(S_k, S_k) > E(S_i, S_k) \quad \forall i \neq k$$

2. La estrategia S_k es un equilibrio de Nash si

$$E(S_k, S_k) \geq E(S_i, S_k) \quad \forall i$$

3. La estrategia S_k es una ESS, si $\forall i \neq k$ se tiene cualquiera de los siguientes escenarios
 $E(S_k, S_k) > E(S_i, S_k)$
o
 $E(S_k, S_k) = E(S_i, S_k)$ y $E(S_k, S_i) > E(S_i, S_i)$.

Note que ESS garantiza que la selección se opondrá a cualquier potencial invasor. Esto es cierto para un equilibrio de Nash estricto, pero no para un equilibrio de Nash.

Si $E(S_i, S_k) = E(S_j, S_k)$ y $E(S_k, S_j) < E(S_j, S_j)$ entonces S_k no obstante es un equilibrio de Nash, sin embargo la selección favorecerá a invadiendo . Por lo tanto, tiene sentido adicionar una cuarta definición.

4. La estrategia S_k es estable cuando se enfrenta a una invasión por selección (conocida como “ESS débil”) si $\forall i \neq k$ se presenta cualquiera de las siguientes opciones
 $E(S_k, S_k) > E(S_i, S_k)$
o
 $E(S_k, S_k) = E(S_i, S_k)$ y $E(S_k, S_i) \geq E(S_i, S_i)$.

Si una estrategia es un equilibrio de Nash estricto es también una ESS. Si una estrategia es una ESS entonces también es una “ESS débil”. Si una estrategia es una “ESS débil” entonces también es un equilibrio de Nash. Por lo tanto un equilibrio de Nash estricto implica una ESS que implica una “ESS débil” que implica un equilibrio de Nash (Nowak, 2006):

Nash estricto \implies ESS \implies ESS débil \implies Nash.

2.5.3 EL REPLICADOR DINÁMICO

El proceso de selección natural que determina como una población jugando estrategias específicas evoluciona se conoce como el replicador dinámico (Taylor & Jonker, 1978). Este describe la evolución de un estado polimórfico en una población representado por una estrategia mezclada q para G cuyos miembros están envueltos en un conflicto descrito por un juego simétrico entre dos jugadores $G=(S,E)$. La probabilidad asignada a una estrategia pura s es denotada por $x(s)$. Si $S_i \in S_n$, para $i=1, \dots, n$ son las estrategia puras posibles para un jugador, entonces la estrategia de ese jugador va a estar denotada por un vector columna x donde sus elementos x_i pertenecen a $[1,0]$ y en $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ el cual la i -ésima componente de x es la probabilidad de jugar la estrategias S_i . La i -ésima componente de x es también interpretada como la frecuencia relativa de jugadores usando la estrategia S_i . El jugar una estrategia pura S_j es representado por el vector x cuya j -ésima componente es 1 y todas las demás componentes son 0. La función de adecuación es $E=F_i(x)$ para $i=1, \dots, n$ y específica cuán exitosa es cada subpoblación. La función de adecuación debe ser definida para cada componente de x .

La función de adecuación para x_i es el pago esperado al jugar la estrategia S_i contra un jugador con una estrategia mezclada dada por un vector x , quedando definida como:

$$f_i(\vec{x}) = \sum_{j=1}^N x_j a_{ij}$$

donde a_{ij} son los elementos de la matriz de pagos A .

La adecuación media de la población está dada por:

$$\phi(\vec{x}) = \sum_{i=1}^N f_i(\vec{x})x_i$$

La evolución de las frecuencias relativas en una población para el caso de la selección dependiente de la frecuencia queda descrita por el *replicador dinámico*:

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = x_i(t)[f_i(\vec{x}) - \phi(\vec{x})]$$

El *replicador dinámico* constituye una de las ecuaciones más importantes dentro de la Teoría de Juegos Evolutivos (Nowak, 2006).

Los puntos fijos estables del replicador dinámico son equilibrios de Nash. Es importante notar que los puntos estables del sistema no varían en el tiempo. Esto significa que si una población alcanza un estado que es un equilibrio de Nash se mantendrá ahí (Guevara, 2006).

3. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA DEL HUESO

El hueso es un tejido conjuntivo especializado cuya matriz extracelular está calcificada e incluye las células que lo secretan. Aunque es una de las sustancias más duras del cuerpo, es un tejido dinámico que cambia de forma constantemente en relación con las fuerzas que soporta (Gartner, 2008). Es un tejido de sostén especializado y caracterizado por su rigidez y dureza. Sus cuatro funciones principales son: sostén mecánico, permitir la locomoción, protección y como reservorio metabólico de sales minerales.

El hueso está formado por:

1. Células de sostén: osteoblastos y osteocitos
2. Una matriz no mineral de colágeno y glucosaminoglucanos denominada osteoide
3. Sales inorgánicas depositadas en la matriz.
4. Células de remodelación

El osteoide se considera como la matriz especializada del hueso, es un tejido colágeno de sostén formado por colágeno tipo 1 rodeado por un gel de glucosaminoglucanos que contienen glucoproteínas específicas (por ejemplo; osteocalcina) que fijan fuertemente el calcio. El depósito de sales minerales en el osteoide confiere al hueso su rigidez característica y su resistencia funcional.

El osteoide se sintetiza por células de sostén especializadas, denominadas osteoblastos, que tienen la misma capacidad de síntesis de colágeno que los fibroblastos.

El hueso calcificado puede ser erosionado por los osteoclastos, unas células multinucleadas de origen fagocítico modificadas que se incluyen dentro de la familia monolito/macrófago.

La actividad coordinada de los osteoclastos (que erosionan el hueso formado) y los osteoblastos (que sintetizan osteoide nuevo) es importante para mantener la estructura ósea y cualquier actividad estructural necesaria para cumplir demandas aumentadas o modificadas, en un proceso denominado remodelación ósea (Stevens, 2006).

3.1 ESTRUCTURA GENERAL DEL HUESO

El hueso en general está conformado por zonas terminales conocidas como epífisis, justamente abajo la metafisis y el espacio comprendido entre la metafisis superior e inferior llamado diáfisis, este tejido se encuentra cubierto por cartílago, en el hueso maduro se distinguen claramente 2 zonas; en la periferia se encuentra el hueso compacto y en la zona más interna el hueso esponjoso o trabecular dentro de la cual se encuentra embebida la médula ósea, etc.

Los huesos están cubiertos (o revestidos) por periostio excepto en las regiones donde se articulan con otro hueso. En este último caso la superficie articular está revestida por cartílago. El periostio está compuesto por una capa de tejido conjuntivo denso (fibroso) y una capa celular más interna que contiene células osteoprogenitoras.

El tejido que reviste tanto el hueso compacto que limita la cavidad medular como las trabeculas del hueso esponjoso se le conoce como endostio.

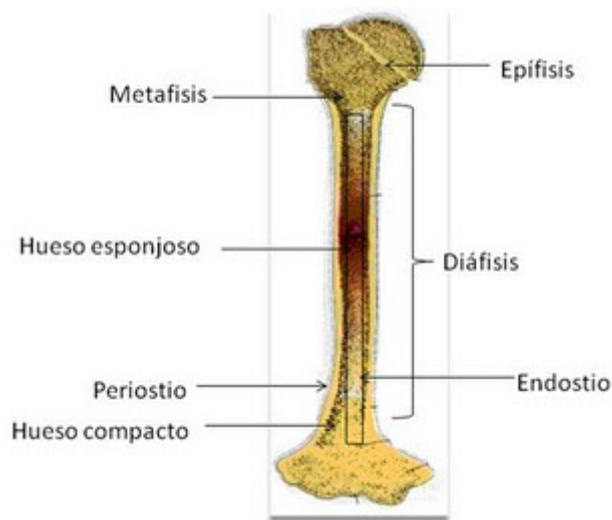


Figura 6. Estructura general de un hueso.

3.1.1 LA MÉDULA ÓSEA

La médula ósea roja está compuesta por células de las progenies hematopoyéticas en diferentes etapas y una red de fibras y células reticulares que funcionan como un armazón de sostén para los vasos y las células en desarrollo. En el adulto cuando el ritmo de producción de células sanguíneas disminuye, la cavidad medular está ocupada en su mayor parte por tejido adiposo y entonces se llama médula ósea amarilla. En el adulto la médula ósea roja normalmente está restringida en los espacios del hueso esponjoso de pocos sitios, como el esternón y las crestas ilíacas. Las muestras de médula ósea diagnósticas y la médula para los trasplantes se obtienen de estos sitios (Ross, 2007).

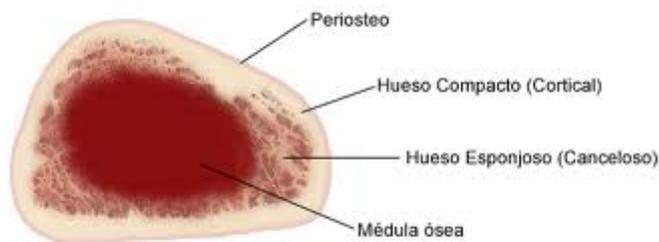


Figura 7. Se observan las capas del hueso y en el centro la médula ósea.

3.1.2 PRINCIPALES TIPOS DE HUESO

Según las características del colágeno que forma el osteoide pueden identificarse dos tipos de hueso:

1. El hueso reticular o esponjoso: se caracteriza por fibras colágenas dispuestas al azar y es mecánicamente débil.
2. El hueso laminar o compacto: se caracteriza por una alineación regular y paralela del colágeno formando láminas y es mecánicamente fuerte.

El hueso reticular se forma cuando los osteoblastos producen osteoide rápidamente; las fibras de colágeno se depositan de forma irregular entrelazadas con laxitud. Esto ocurre inicialmente en todos los huesos fetales y se le conoce también como **hueso inmaduro**, pero en este caso el hueso reticular resultante es sustituido gradualmente por remodelación y depósito del hueso laminar más resistente.

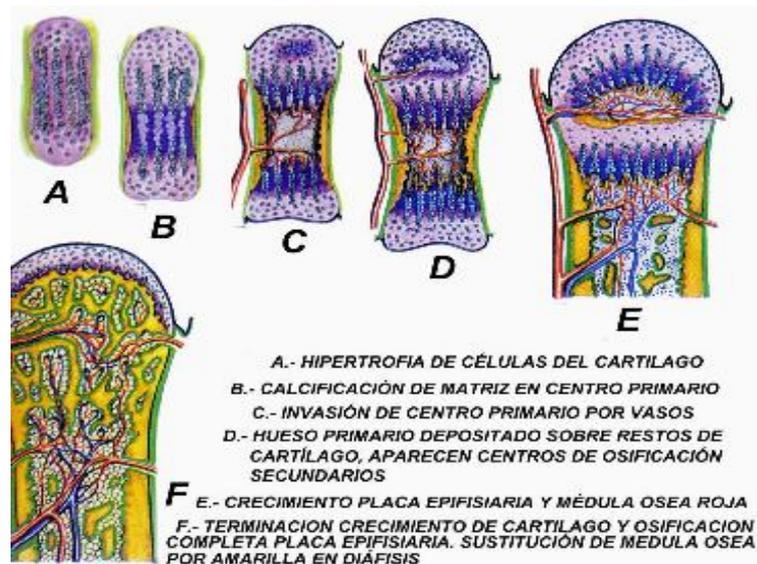


Figura 8. El hueso se forma por sustitución del tejido conectivo preexistente conocido como el cartílago, mediante un proceso llamado osificación.

El **hueso maduro** está compuesto principalmente por unidades cilíndricas llamadas osteonas o sistemas de Havers. Las osteonas consisten en laminillas concéntricas de matriz ósea alrededor de un conducto central, el conducto de Havers (conducto osteónico), que contiene vasos y nervios. Entre las osteonas hay restos de laminillas concéntricas antiguas que reciben el nombre de laminillas intersticiales. A causa de esta organización el hueso maduro se conoce como **hueso laminar**. En adultos se forma el hueso reticular cuando la formación de nuevo hueso es muy rápida, como la reparación de una fractura y en áreas de remodelación continua (Stevens, 2006).

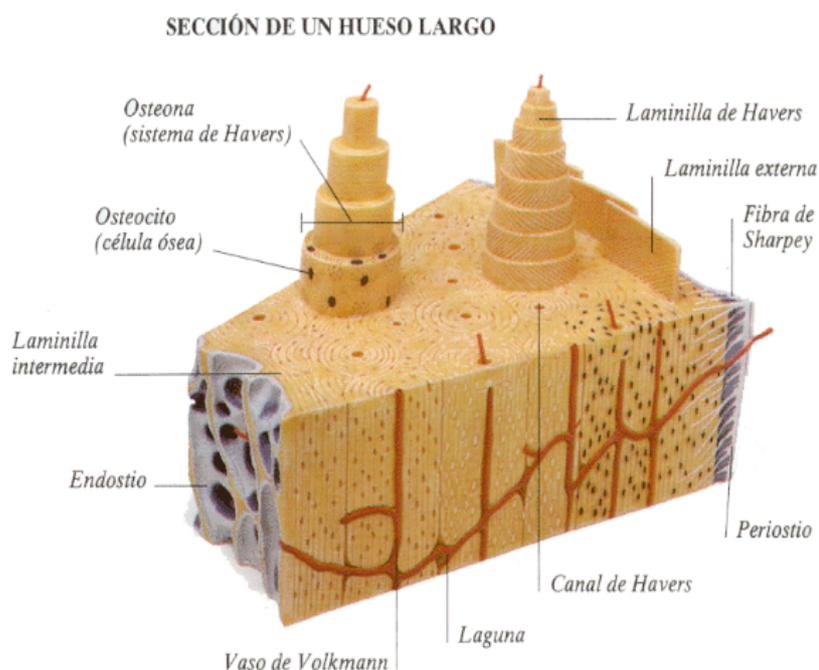


Figura 9. Imagen de osteona en un hueso maduro.

3.3 LAS CÉLULAS ÓSEAS

El hueso es mantenido por cuatro tipos principales de células en la producción, mantenimiento y remodelaciones del osteoide son:

1. Células osteoprogenitoras
2. Osteoblastos
3. Osteocitos
4. Osteoblastos

3.3.1 CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS

Las células osteoprogenitoras derivan de células mesenquimales primitivas. Se hallan en la superficie externa e interna de los huesos y también en la microvasculatura que irriga el tejido óseo. Desde el punto de vista morfológico estas células comprenden las células periósticas que forman la capa interna o profunda del periostio y las células endósticas que tapizan las cavidades medulares los conductos de Havers (osteónicos) y los conductos de Volkmann (perforantes) (Ross, 2007). Forman una población que pueden diferenciarse a células formadoras del hueso más especializadas (osteoblastos y osteocitos) (Stevens, 2006). En el hueso maduro sin neoformación ósea ni remodelación activos las células osteoprogenitoras se convierten en células fusiformes aplanadas que revisten la superficie ósea, donde reciben el nombre de osteoblastos inactivos.

En el hueso en crecimiento activo, como el hueso fetal o en un período de recambio rápido en el hueso adulto, estas células se hacen mayores y más numerosas, con núcleos ovalados voluminosos e hinchados y un citoplasma fusiforme más abundante, convirtiéndose en osteoblastos cúbicos activos.

3.3.2 OSTEOLASTOS

Cuando se hallan plenamente activos, los osteoblastos son células cúbicas o poligonales. Su citoplasma es basófilo debido a la abundancia de retículo endoplasmico rugoso, que refleja su función de células sintetizadoras y secretoras de proteínas (Stevens, 2006). Las proteínas producidas por el osteoblasto incluyen proteínas fijadoras de calcio como la osteocalcina y la osteonectina, glucoproteínas multiadhesivas como las sialoproteínas óseas I y II, la osteopontina y la trombospondina, proteoglicanos diversos y fosfatasa alcalina (Ross, 2007).

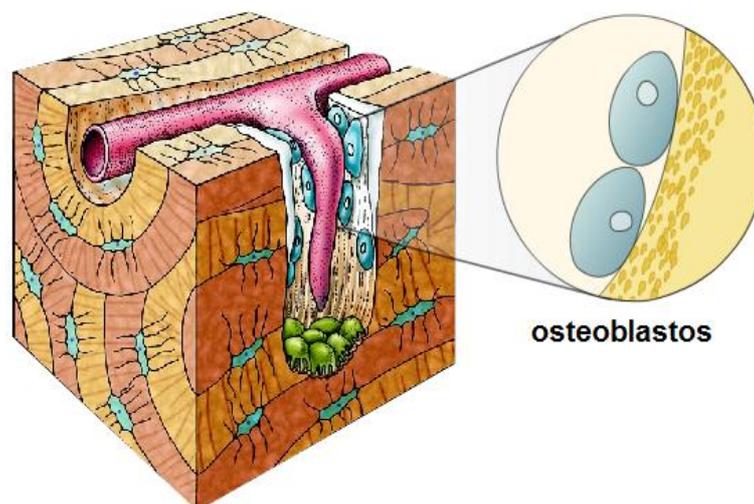


Figura 10. Osteoblastos y osteoclastos dentro una laguna de resorción.

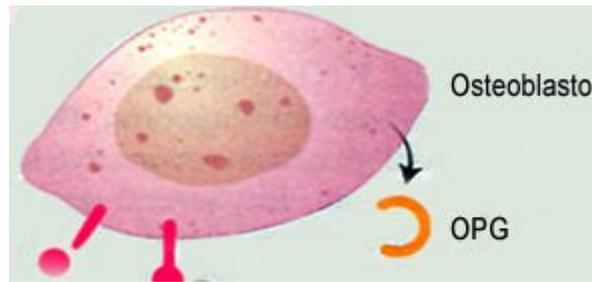


Figura 11. Un osteoblasto uniéndose al Receptor Activador del Factor Nuclear κ B (RANK) -las esferas rojas- y secretando Osteoprotegerina (OPG).

3.3.3 OSTEOCITOS

Cuando los osteoblastos finalizan un brote de actividad productora de osteoide, la mayoría regresa al estado inactivo haciéndose planos y fusiformes, y se adosan firmemente sobre la superficie ósea ahora inactiva. Algunos osteoblastos, sin embargo son rodeados por la matriz ósea mineralizante y quedan encerrados en pequeñas cavidades (lagunas) en el hueso. Cuando esto ocurre la célula se denomina osteocito.

La función de los osteocitos es desconocida, pero cada osteocito en su laguna mantiene una estrecha zona de osteoide a su alrededor y conserva un aparato de Golgi desarrollado y una fracción del retículo endoplasmático rugoso de su osteoblasto progenitor. Esto sugiere que puede ser capaz de mantener la matriz orgánica.

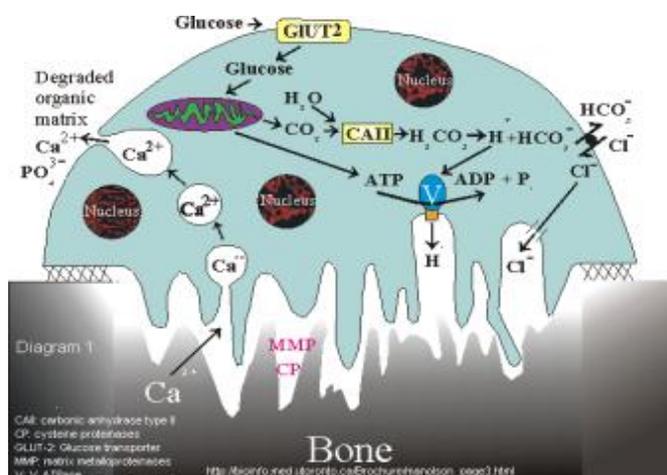
Los osteocitos reciben nutrientes suficientes para sobrevivir a través de sus prolongaciones citoplasmáticas interconectadas. También es posible que reabsorban matriz ósea formada liberando calcio (mediante un proceso llamado osteólisis osteocítica), aunque no hay datos concluyentes al respecto.

3.3.4 OSTEOCLASTOS

Son células grandes con núcleos múltiples y abundante citoplasma y se cree que derivan de los monocitos sanguíneos.

Los osteoclastos se hallan adheridos a la superficie ósea activa, a menudo en depresiones que ellos mismos han excavado en el hueso. Estas depresiones también se conocen como bahías de resorción o lagunas de Howship. (Stevens, 2006).

Figura 12. Osteoclasto degradando hueso y absorbiendo el Ca^{2+} .



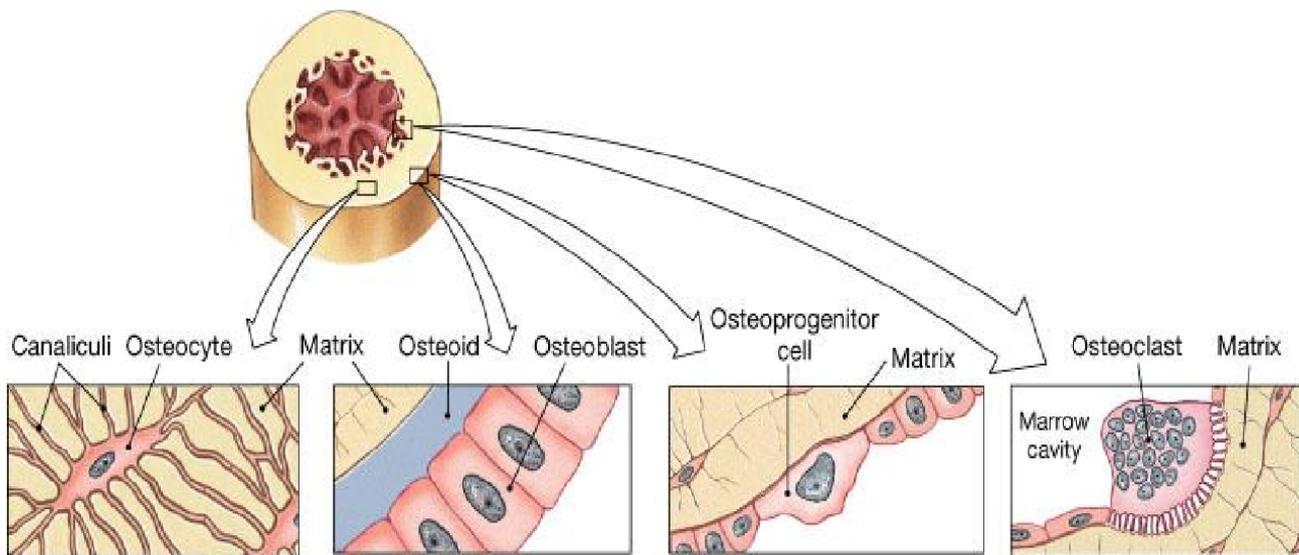


Figura 13. Distribución de los tipos celulares en el hueso. Osteocito: células del hueso maduro que mantienen la matriz del hueso. Osteoblastos: células inmaduras que secretan componentes orgánicos de la matriz, células osteoprogenitoras: células madre que producen osteoblastos. Osteoclastos: células multinucleadas que secretan ácidos y enzimas para disolver la matriz ósea.

3.4 REMODELACIÓN DEL HUESO

Los huesos de un esqueleto maduro se someten a una constante remodelación a través de la resorción y la sustitución de la matriz antigua.

La reparación de micro-grietas causadas por los esfuerzos mecánicos normales implica la estimulación de la remodelación de locales por factores intrínsecos del tejido. Remodelación ósea también juega un papel importante en la homeostasis sistémica del Ca^{2+} y es globalmente regulada por factores humorales (por ejemplo, la hormona paratiroidea). Debido a que los principales mecanismos que regulan el metabolismo óseo están bien establecidos y los vínculos entre el metabolismo anormal y enfermedades de los huesos están bien documentados, el proceso de remodelación es un terreno potencialmente fértil para el análisis matemático y computacional. Los modelos informáticos que simulan la compleja regulación biológica de la remodelación ósea se pueden usar para estudios rápidos y económicos que estimen la actividad de los medicamentos modificadora de la enfermedad. Al minimizar la necesidad de procesos mucho más largos y costosos en las pruebas *in vivo*, estos modelos pueden acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades óseas.

La remodelación del hueso ocurre simultáneamente en varios lugares. Sin embargo, la remodelación de un sitio a otro no es necesariamente sincrónica. La remodelación está localizada en un sitio particular con grupos de células que actúan en conjunto como una estructura individual comúnmente referida como una “Unidad Básica Multicelular” (BMU) (Raisz, 1999). La remodelación está dirigida localmente por señales de osteocitos, los cuales secretan factores quimiotácticos en respuesta a microfracturas inducidas mecánicamente y en respuesta a la tensión del hueso. Con la liberación de factores por osteocitos las células estromales son activadas y comienzan a producir factores, tales como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), que promueve la osteoclastogénesis. Además se crean las células estromales y diferencian en pre-osteoblastos. Estas células comienzan a producir factores como el Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B (RANKL), que se une a los receptores presentes en pre-osteoclastos e inhibe la apoptosis.

En presencia de los factores de M-CSF y RANKL pre-osteoclastos se fusionan para convertirse en los osteoclastos maduros. Los osteoclastos se unen a la superficie ósea y realizan la resorción de la matriz mediante la secreción de ácidos y proteasas. Los osteoclastos maduros a su vez producen factores de crecimiento y otras moléculas de señalización, un ejemplo de la señalización autocrina derivada de los osteoclastos. En la resorción también se liberan factores de crecimiento como IGF y TGF- β -que actúan sobre las células del linaje osteoblástico, un ejemplo de señalización paracrina derivada de los osteoclastos.

Cuando la reabsorción es casi completa pre-osteoblastos maduros se convierten en osteoblastos y detienen la secreción de RANKL. En su lugar, produce OPG, un receptor señuelo que bloquea la unión de RANKL a los osteoclastos. Como resultado de ello, cesa la actividad y resorción de los osteoclastos, que posteriormente se someten a apoptosis. Durante la formación algunos osteoblastos son atrapados en la matriz ósea como osteocitos, mientras que otros se van a apoptosis. Esto completa la descripción de un escenario típico para la remodelación de una BMU en respuesta a la tensión mecánica.

Este tipo de descripciones ha resultado de utilidad para el desarrollo de los modelos matemáticos y computacionales sobre el proceso (Graham, Ayati, Ramakrishnan, & Martin, 2011).

3.5 GENERALIDADES Y SINTOMAS CLÍNICOS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer de la médula ósea, en el que existe una proliferación anormal de células plasmáticas. Dichas células de la sangre producen los anticuerpos (inmunoglobulinas) que defienden al individuo de infecciones y otras sustancias extrañas (antígenos). Se engloba dentro de los cuadros denominados gammapatías monoclonales. En el mieloma, se produce de forma continua y en cantidad mayor a la habitual, un anticuerpo o componente monoclonal (proteína M) que se puede detectar en el suero y/o en la orina del paciente.

Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de “mollities ossium”.

El Dr. Henry Bence Jones en 1848 describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ).

En 1873, Rustizky utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes.

En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de BJ era la médula ósea, mencionando que “su presencia era de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”.

James Homer Wright (1869-1928) en dos artículos sucesivos en 1900, publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que se encontraban normalmente en la médula ósea y eran las células malignas del mieloma.

Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demostró en 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hizo en su honor). Con relación a la hiperglobulinemia, fue reconocida por Perlzweig y cols. hasta 1928, cuando describieron un paciente que tenía de 9 a 11 g de globulinas. Kunkel demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales. También en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA y a la IgD.

Los síntomas del mieloma múltiple se derivan de la proliferación descontrolada de las células plasmáticas en la médula ósea. Dichas células desplazan a las células normales, originando un cuadro de anemia con su sintomatología acompañante (cansancio, palidez, taquicardia, sofocos, etc.) Como también se verá afectada la serie blanca en la médula ósea, aparecen infecciones de repetición.

Igualmente se producen intensos dolores óseos y a veces fracturas espontáneas de los huesos. Se debe a la activación de los osteoclastos mediada por una serie de citocinas. Se produce una osteólisis sin regeneración ósea. Por lo tanto, al hacer una gammagrafía ósea no veremos focos calientes, a diferencia de metástasis óseas o fracturas, donde se verá una hipercaptación del isótopo radiactivo.

Como consecuencia de la presencia de una proteína anómala (proteína de Bence Jones) en la sangre puede derivarse un daño en los riñones que desencadene una insuficiencia renal, lo que se agrava por la hipercalcemia debida a la osteólisis.

Otras manifestaciones clínicas pueden estar en relación con el aumento de calcio en sangre, compresiones neurológicas, etc. Además se ha relacionado con crioglobulinemias de tipo I, lo que provoca una afectación a nivel cutáneo de la cara, mucosas, gangrenas, vasculitis livedoides, fenómeno de Raynaud, acrocianosis de los pabellones auriculares, todo esto se entiende por la hiperviscosidad que genera el aumento monoclonal de inmunoglobulinas en la sangre periférica.

Cuando se da el tratamiento del mieloma, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra el Factor VIII, provocando así una hemofilia adquirida.

El diagnóstico se realiza mediante análisis general de sangre y orina, y punción o biopsia de la médula ósea. Asimismo, debe realizarse un estudio radiológico de los huesos. En la actualidad son imprescindibles los análisis de citometría de flujo, citogenética y biología molecular para el diagnóstico, y determinar correctamente los factores pronósticos individuales de cada paciente con mieloma múltiple.

Previamente a iniciar cualquier tratamiento debe realizarse un estadiaje de la enfermedad, para comprobar el grado de afectación y la estabilidad del proceso. En los casos que sea necesario tratar, se realizará con quimioterapia, pudiéndose emplear muy diversos esquemas, dependiendo de los distintos factores pronosticados. Hoy en día se ha demostrado que el autotrasplante de médula ósea es un tratamiento eficaz en aquellos casos en los que esté indicada su realización. Muy recientemente se comienza a utilizar la talidomida, con resultados esperanzadores. Los tratamientos más comunes consisten en: Radioterapia: El mieloma es sensible a la radioterapia, y la reosificación de los defectos del tumor pueden ocurrir dentro de varios meses. La radioterapia se recomienda para el dolor rebelde del hueso, especialmente si el dolor es localizado. Puede ser dramáticamente eficaz en el alivio de los síntomas. Quimioterapia: - está indicada cuando hay diseminación; - la supervivencia a los 5 años permanece por debajo del 30%; - Fijación quirúrgica: - El enclavado IM femoral profiláctico: El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas, ya que la quimioterapia e incluso el trasplante rara vez llevan a una cura permanente. La remisión completa es poco frecuente.

Las personas con casos leves de la enfermedad, o en quienes el diagnóstico es dudoso, no requieren otro tratamiento que la observación. Algunas personas presentan una forma de la enfermedad de desarrollo lento que toma años antes de causar síntomas y el tratamiento se inicia cuando la enfermedad avanza o causa síntomas.

La quimioterapia y la radioterapia localizada para aliviar los dolores óseos o tratar un tumor de hueso pueden ser de utilidad. Algunas veces, se usa el trasplante de médula ósea en pacientes jóvenes, pero los resultados a largo plazo de este tratamiento se desconocen.

Hay muchos estudios médicos (ensayos clínicos) para buscar mejores maneras de tratar el mieloma múltiple y buscar una cura permanente, actualmente se están probando tratamientos nuevos y prometedores, como la Lenalidomida combinada con Dexametasona, de tal manera que el paciente debe valorar con su hematólogo su participación en dichos estudios.

Se deben tratar los síntomas de calcio sérico elevado y evitar la deshidratación para optimizar la función renal.

El pronóstico del mieloma múltiple depende del estado en que se encuentra la enfermedad, y de la edad del paciente. Es potencialmente curable cuando se presenta como un plasmocitoma óseo solitario o como un plasmocitoma extramedular. Antes de utilizarse la quimioterapia, el promedio de supervivencia era cerca de 7 meses, pero con la introducción de la quimioterapia, el pronóstico mejoró significativamente, dándose un promedio de supervivencia de 3 a 5 años y una supervivencia a 10 años del 3%, esta posibilidad ha aumentado con el trasplante de médula ósea. Se espera que con los nuevos tratamientos la supervivencia puede llegar de 10 a 15 años (http://es.wikipedia.org/wiki/Mieloma_múltiple, consultado el 28/12/11).

3.6 BIOLOGÍA MOLÉCULAR DEL MIELOMA MÚLTIPLE

En el presente trabajo se considerará como caso específico la enfermedad de mieloma múltiple, una importante causa de morbilidad debido al intenso dolor presentado por el paciente, el riesgo de fracturas patológicas y déficit neurológico. La pérdida de hueso puede ser local (Berenson, 2001; Kyle & Rajkumar, 2004) o difusa llevando a la osteoporosis (Harper & Weber, 1998). Cuando aparecen, las células de mieloma múltiple (*mm*) alteran y son alteradas por la remodelación del hueso (Dingli, 2009). La remodelación normal del hueso, como se ha mencionado previamente, es una consecuencia del balance dinámico entre osteoclastos (*oc*) que realiza la reabsorción de hueso y la formación de hueso por parte de los osteoblastos (*ob*). La actividad de estas últimas depende parcialmente del receptor-activador del factor nuclear- κ B (RANK), ligando de RANK (RANKL), y osteoprotegerina (OPG) (Roodman, 2004; Terpos et al, 2007). La aparición y expansión de células MM rompen este equilibrio dinámico entre *ob* y *oc*, con una progresión de la enfermedad del orden de varios años (Kyle & Rajkumar, 2004). La presencia de células *mm* altera el balance entre *ob* y *oc* en favor de *oc* (Berenson, 2001; Roodman, 2004; Terpos et al, 2007). Este proceso puede ser subdividido en dos componentes:

1. Las células estromales y *mm* producen una variedad de citocinas incluyendo interleucina 1 β , (IL-1 β) (Dinarello, 2009), RANKL (Croucher et al, 2001) y MIP-1 α (Choi et al, 2000) (resumidas como “factores activadores de osteoclastos”, OAF por sus siglas en inglés (Roodman, 2004; Roux & Mariette, 2004)) que reclutan a precursores de *oc* y estimulan el crecimiento de ésta misma población; y
2. La secreción de Dickkopf-1 (DKK1) por células de mieloma inhibe directamente Wnt3a regulando la diferenciación de *ob*, reduce la expresión de OPG y altera el eje OPG-RANKL contra la actividad de *ob* (Qiang et al, 2008a; Qiang et al, 2008b; Qiang et al, 2008c; Roux & Mariette, 2004; Terpos et al, 2007).

Las interacciones bioquímicas entre las células *mm*, *oc* y *ob* revelan la dependencia de las células *mm* de el microambiente de la médula ósea, por lo menos en las primeras etapas de la enfermedad (Epstein & Yaccoby, 2003; Kuehl & Bergsagel, 2002).

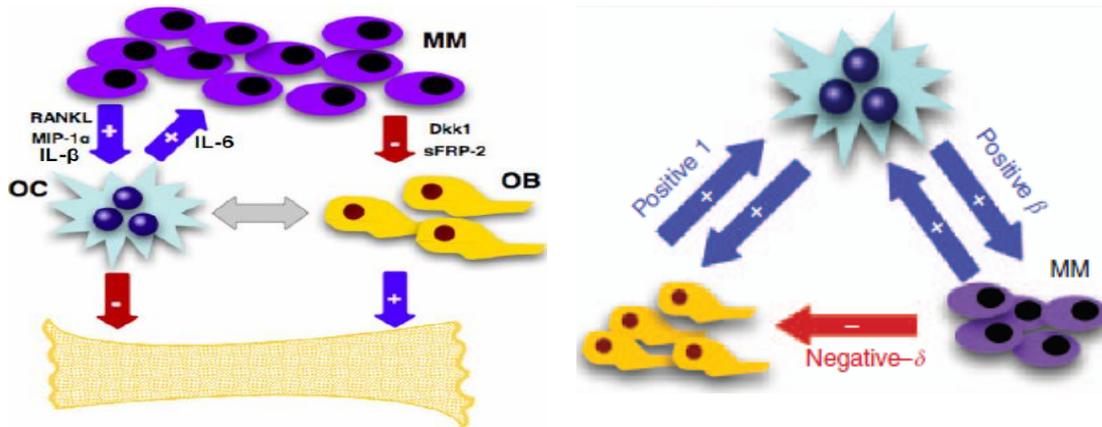


Figura 14. A la izquierda se observa cómo la presencia de células *mm* altera la homeóstasis del hueso por la producción de citocinas que reclutan y activan *oc*, incrementando la resorción. Las células *oc* también pueden producir factores de crecimiento como IL-6 (Jelinek, 1999) y osteoprotegerina (Abe et al, 2004), producido por las células *oc* estimulando el crecimiento de la población de las células *mm*. Por lo tanto esto confiere un beneficio neto a las células *mm*, las cuales a su vez, secretan OAF mecanismo I, otorgando un beneficio neto a *oc*. El mecanismo II arriba mencionado también lleva a una potencial desventaja para *ob* en presencia de células *mm*, mientras que éstas no se ven afectadas por la presencia de *ob*. En resumen, la sinergia entre células *mm* y *oc* supone una ventaja con respecto a *ob*. Mientras que la figura 16 (derecha) provee un esquema completo para traducir el complejo intercambio de señales químicas en los beneficios netos y los costos de cada tipo de célula.

Por lo tanto, se puede expresar el equilibrio que depende de la frecuencia, entre estas poblaciones celulares en términos de un juego evolutivo que abarcan las tres “estrategias” – *oc*, *ob* y células *mm*-. Lo anterior se define en la siguiente matriz de pagos:

$$A = \begin{matrix} & \begin{matrix} oc & ob & mm \end{matrix} \\ \begin{matrix} oc \\ ob \\ mm \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & a & b \\ e & 0 & -d \\ c & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

Sin perder generalidad se puede asumir que las interacciones entre células del mismo tipo son neutrales. Teniendo en cuenta que la naturaleza de los puntos de equilibrio no se ve afectada en una transformación proyectiva de las frecuencias (Hofbauer & Sigmund, 1998) de las células, se puede reducir esta matriz a la matriz mínima de pagos¹:

$$A = \begin{matrix} & \begin{matrix} oc & ob & mm \end{matrix} \\ \begin{matrix} oc \\ ob \\ mm \end{matrix} & \begin{pmatrix} 0 & 1 & \beta \\ 1 & 0 & -\delta \\ \beta & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

Esta formulación es matemáticamente equivalente a un ecosistema donde las interacciones entre los tipos celulares *oc*, *ob* y células *mm* son determinadas por dicha matriz.

¹ Para abundar sobre dicha transformación revisar Dingli, 2009.

4. HIPÓTESIS

Si el crecimiento tumoral está determinado por el valor de adecuación dependiente de la frecuencia y de la estructura espacial de las poblaciones celulares, entonces las poblaciones adyacentes a las células cancerosas se verán afectadas de forma negativa, permitiendo así a estas últimas aumentar su frecuencia.

5. OBJETIVOS GENERALES

1. Obtener un modelo que ayude a entender y a simular la complejidad del proceso de crecimiento tumoral.
2. Modelar computacionalmente las relaciones existentes entre poblaciones de osteoblastos, osteoclastos y células de mieloma múltiple. Realizando un análisis de la estructura de estas poblaciones para determinar si el crecimiento tumoral depende de la cercanía espacial entre los tipos celulares sanos y cancerosos.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Representar los aspectos relevantes y las relaciones causales del proceso de evolución de la enfermedad de cáncer de hueso empleando el razonamiento matemático a partir de un cuerpo de postulados previamente aceptados.
2. Realizar una simulación computacional de la enfermedad de mieloma múltiple, integrando información bioquímica de las interacciones entre osteoblastos, osteoclastos y células de mieloma múltiple en el contexto de la enfermedad de mieloma múltiple e histológica considerando la distribución espacial de dichos tipos celulares.

6. MATERIALES

Se utilizará una computadora personal (PC) AMD Sempron (mobile) (1.8 Ghz) con tarjeta de video nvidia, 120GB en disco y 1.5 GB en RAM, con sistema operativo GNU/Linux Ubuntu 10.04.

Software de procesamiento Matlab 2010b el cual es un lenguaje de computación técnica y un ambiente interactivo para el desarrollo de algoritmos, visualización de datos, análisis de datos y calculo numérico.

MÉTODOS

El desarrollo de la presente investigación se puede dividir en las siguientes etapas:

1. Investigación de los antecedentes del problema
2. Modelación matemática del fenómeno biológico
3. Adiestramiento en el uso del software
4. Simulación computacional del fenómeno

6.1 INVESTIGACIÓN DE LOS ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La modelación de cáncer tiene precedentes importantes que fueron revisados de forma exhaustiva para comprender de mejor manera la actualidad de la misma, se investigó tanto la problemática como las distintas metodologías con que se ha abordado el tema, y de esta manera validar la trascendencia del trabajo a realizar. Una herramienta ya probada para abordar estos temas es la TJE que tiene una metodología establecida que fue estudiada para poder aplicarla a la investigación de los procesos biológicos. Posteriormente fue necesario revisar las ecuaciones correspondientes al desarrollo del trabajo aquí expuesto para poder visualizar conceptualmente su implementación. Esta información se ha presentado en el punto 2.

6.2 MODELACIÓN MATEMÁTICA DEL FENÓMENO

• 6.2.1 ECUACIONES DE GOBIERNO

El modelo se sustentará en la ecuación replicadora (descrita en el punto 2.5.3) para describir la selección dependiente de la frecuencia en la dinámica evolutiva (Hofbauer & Sigmund, 1998) de la interacción entre osteoblastos, osteoclastos y células de mieloma múltiple en una población espacialmente estructurada que evoluciona en pasos discretos.

El arreglo y subsiguiente solución numérica de las ecuaciones del modelo matemático sobre las interacciones relativas requiere de las siguientes suposiciones:

- Después de la mutación que genera a la primer célula cancerígena, no ocurrirán nuevas mutaciones durante el desarrollo tumoral²,
- Las interacciones célula-célula se realizará considerando únicamente la vecindad de Von Neumann que consiste en un elemento central $x(i, j)$ (llamada *célula central*) y sus *vecinos* que son las células $x(i, j - 1)$, $x(i, j + 1)$, $x(i - 1, j)$ y $x(i + 1, j)$ (es decir, la célula en cuestión y sus células vecinas más próximas, arriba, abajo, izquierda y derecha, respectivamente).

• 6.2.2 CONDICIONES INICIALES

Las ecuaciones diferenciales de evolución y selección (replicadoras) pueden tener numerosas soluciones a menos que se defina un conjunto de condiciones iniciales y de frontera.

La condición inicial para el proceso de crecimiento tumoral en el modelo define la distribución de la densidad o frecuencia de los tipos celulares en el hueso para el inicio del proceso ($t=0$). Dichas distribuciones quedan caracterizadas una disposición horizontal del hueso dividido en cinco estratos: P1 y P5 son las regiones cercanas al periostio, P2 y P4 las cercanas al endostio y P3 es la región que comprende la zona interna del hueso, siendo está la médula ósea y el hueso trabecular.

² Biológicamente la aparición del cáncer requiere de varias mutaciones puntuales muy específicas, en el presente caso consideramos a esta mutación como la última de ellas que genera una nueva célula cancerígena.

$$\begin{aligned}
X_{oc} &= \begin{pmatrix} 0.65 & \dots & \dots & \dots & 0.65 \\ 0.65 & \dots & \dots & \dots & 0.65 \\ 0.15 & \dots & \dots & \dots & 0.15 \\ 0.60 & \dots & \dots & \dots & 0.60 \\ 0.65 & \dots & \dots & \dots & 0.65 \end{pmatrix} & X_{oc} &= \begin{pmatrix} 0.45 & 0.45 & 0.45 \\ 0.35 & 0.35 & 0.35 \\ 0.50 & 0.50 & 0.50 \end{pmatrix} \\
X_{ob} &= \begin{pmatrix} 0.35 & \dots & \dots & \dots & 0.35 \\ 0.15 & \dots & \dots & \dots & 0.15 \\ 0.05 & \dots & \dots & \dots & 0.05 \\ 0.25 & \dots & \dots & \dots & 0.25 \\ 0.35 & \dots & \dots & \dots & 0.35 \end{pmatrix} & X_{ob} &= \begin{pmatrix} 0.50 & 0.50 & 0.50 \\ 0.05 & 0.05 & 0.05 \\ 0.55 & 0.55 & 0.55 \end{pmatrix} \\
X_{mm} &= \begin{pmatrix} 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0.2 & \dots & \dots & \dots & 0.2 \\ 0.8 & \dots & \dots & \dots & 0.8 \\ 0.15 & \dots & \dots & \dots & 0.15 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \end{pmatrix} & X_{mm} &= \begin{pmatrix} 0.2 & 0.2 & 0.2 \\ 0.8 & 0.8 & 0.8 \\ 0.15 & 0.15 & 0.15 \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

Figura 15. Se muestra la distribución de las poblaciones celda por celda para el modelo nulo (izquierda) y el caso acoplado (derecha).

La segunda condición inicial son las matrices de pago, que se basan en la formulación general de la matriz de interacciones entre los tipos celulares *oc*, *ob* y *mm* descrita en el punto 3.6; en las entradas donde los valores son variables, éstos se le asignan de acuerdo a resultados presentados por Dingli (2009). Así se obtienen las siguientes matrices para cada uno de los estratos del hueso:

$$\begin{aligned}
P1 \text{ y } P5 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -0.33 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} & P1 \text{ y } P3 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -0.33 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} & P1 \text{ y } P3 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\
P2 \text{ y } P4 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} & P2 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} & P2 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 1 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\
P3 &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 1 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 0 \end{pmatrix} & & & &
\end{aligned}$$

Figura 16. Se muestran las matrices de pagos para el modelo nulo (izquierda) y el caso acoplado 2.1 (centro) y el caso 2.2 (derecha).

• 6.2.3 CONDICIONES DE FRONTERA

La condición de frontera queda definida por el borde del simplejo S_3 que define la condición de población constante (o de normalización de la población) $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ que significa que las poblaciones están normalizadas.

Desde que el hiperplano $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ y $x_i = 0$ es invariante, se deduce que la unidad del simplejo S_n es invariante, por lo que se considera que la ecuación replicadora queda restringida a S_n siendo éste el espacio de estados de la población. La frontera del simplejo (sus caras), queda definida de la forma

$$S_n(J) = \{x \in S_n : x_i = 0 \text{ para toda } i \in J\}$$

Donde J es un subconjunto no trivial de $\{1, \dots, n\}$ es también invariante bajo la ecuación replicadora, y también lo es el interior, $\text{int } S_n$, del espacio de estados, donde $x_i > 0$ para todo i .

De manera más precisa, para $x \in \text{int } S_n$, el ω -límite (el conjunto de puntos de acumulación de $x(t)$, para $t \rightarrow +\infty$) es el ciclo heteroclínico que consiste de tres puntos silla e_i y tres aristas que los conectan (en el sentido de que se trata de orbitas que convergen a un vértice para $t \rightarrow +\infty$ y otro para $t \rightarrow -\infty$) (Hofbauer & Sigmund, 1998).

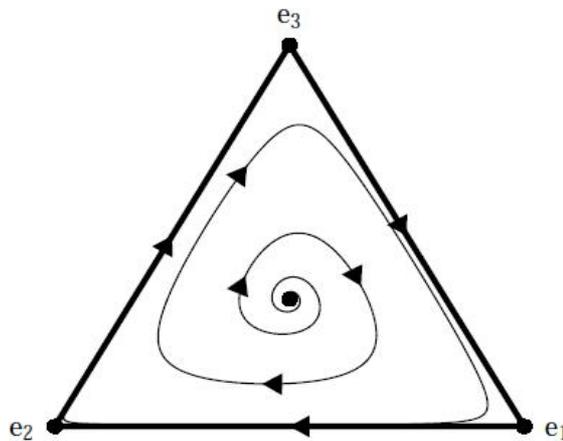


Figura 17. Replicador dinámico para el juego de piedra-papel-tijeras con una matriz de pagos con valor en la 1ª diagonal = 1 y en la 2ª diagonal = 0.55, se observa como la dinámica no puede escapar de las caras del simplejo.

• 6.2.4 CONDICIONES DE FRONTERA ESPACIALES

A este respecto se definió el comportamiento de la vecindad en aquellas celdas que se encuentren en los bordes de la rejilla. De esta manera, surgen las denominadas “condiciones de frontera”, que determinan los valores de aquellas células vecinas a las del borde. Se han establecido cuatro posibilidades:

- Frontera periódica: supone a la rejilla como si sus extremos se tocaran.
- Frontera reflectora: considera que las células externas a la rejilla reflejan los valores de las internas. Por lo tanto, una célula que estuviera junto al borde de la rejilla, fuera de ella, valdría lo mismo que la célula que este junto al borde de la rejilla, dentro de ella.
- Frontera abierta: establece que todas las células ajenas a la rejilla poseen un valor fijo. Por ejemplo, en el juego de la vida y otros autómatas celulares con dos estados, una frontera se dice fría si las células fuera de la frontera se consideran muertas y caliente si se consideran vivas.
- Sin frontera: se basa en una rejilla de crecimiento dinámico, en la que cada vez que las células deben interactuar con células externas, aumenta su tamaño. Naturalmente, existe un límite impuesto por la memoria disponible. Es importante aclarar que esto no significa un acercamiento a la definición teórica de autómatas celulares en el que la rejilla es infinita, pues la ésta comienza con un tamaño definido y finito, y según sea necesario va creciendo en el tiempo, a partir de la inicialización de las células de la rejilla inicial finita, mientras que en el caso de la definición original, todas las celdas de la rejilla infinita deberían ser inicializadas.

En el presente trabajo se considera una frontera periódica, así cuando la corrida del código computacional llegue al final de su recorrido por la malla, regresará a calcular los valores de adecuación y adecuación promedio al inicio de la misma, pero ahora con nuevos valores iniciales.

6.3 ADIESTRAMIENTO EN EL USO DEL SOFTWARE

Se destinó un periodo de tiempo al aprendizaje y adquisición de destreza en el uso de la plataforma computacional Matlab 2010b, por medio de lectura de los manuales (en: http://www.mathworks.com/moler/index_ncm.html) y la posterior puesta en práctica de ejercicios, experimentos y meta-programas (en: <http://www.mathworks.com/moler/exm/index.html>). Así como también de la herramienta dfield, odesolve y pplane para visualizar la el comportamiento de las poblaciones (espacio vectorial).

6.4 SIMULACIÓN COMPUTACIONAL DEL FENÓMENO

Como se vio en la sección: modelación matemática del fenómeno, una representación matemática del proceso es desarrollada en términos de una ecuación o conjunto de ecuaciones llamadas ecuaciones de gobierno, condiciones iniciales y condiciones de frontera.

Las ecuaciones de gobierno son simplemente expresiones de selección que se ven modificadas por la frecuencia y las acciones de los demás agentes. El software Matlab típicamente puede resolver un conjunto muy general de ecuaciones de gobierno, condiciones iniciales y condiciones de frontera para cubrir un amplio rango de procesos. Estos conjuntos de ecuaciones son bastante extensos y varían de un software a otro.

La simulación de procesos es una de las más grandes herramientas para representar un proceso mediante otro similar que hace su entendimiento más simple. Esta simulación es en algunos casos casi indispensable, y en otros casos no lo es tanto, pero sin este procedimiento su entendimiento se hace más complicado (Alfaro, 2003).

Básicamente se puede pensar en un sistema de simulación por computadora como el desarrollo de ciertos pasos en general como se muestra siguiente figura.

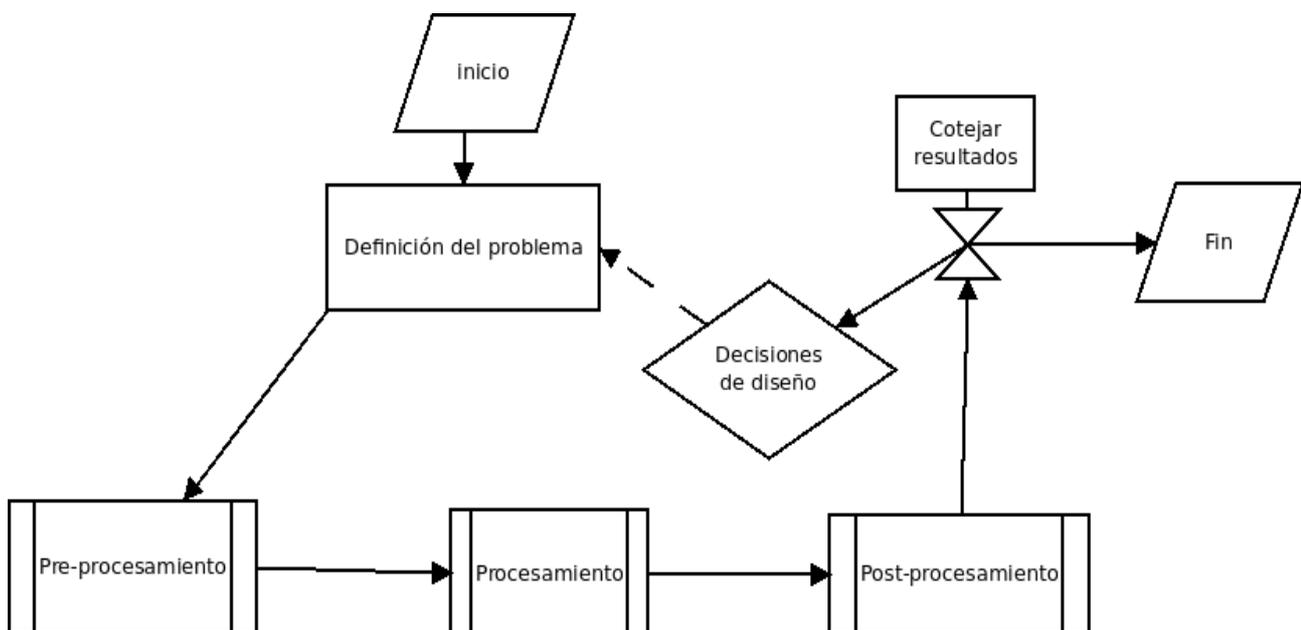


Figura 18. Esquema del procedimiento para realizar la modelación de algún fenómeno.

La gran evolución de los métodos informáticos tanto en su aspecto de hardware como software, ha permitido afrontar la resolución de procesos matemáticos complejos cuya resolución analítica resultaría prácticamente imposible. De hecho muchos de dichos problemas hace ya años que están planteados, sólo falta un medio adecuado para la obtención de resultados prácticos. Así pues la simulación intenta reproducir la realidad a partir de una resolución numérica mediante un ordenador, de las ecuaciones matemáticas que describen dicha realidad. Por lo tanto hay que asumir que la simulación es tan exacta como sean las ecuaciones de partida y la capacidad de los ordenadores para resolverlas, lo cual fija límites a su utilización. Mediante la simulación numérica es posible generar sólidos de aspecto casi real, comprobar su comportamiento bajo diversas condiciones de trabajo, estudiar el movimiento conjunto de grupos de sólidos, etc. Esto permite un conocimiento mucho más profundo de un producto antes de que exista físicamente, siendo posible detectar muchos de los problemas que de otro modo se hubieran detectado en el servicio real.

La simulación, además, puede ayudar a resolver asuntos relacionados con el diseño de nuevos sistemas o modificación de los existentes. Esto se fundamenta en que las inversiones o su modificación son costosas y, a través de la simulación, se puede experimentar qué beneficios trae la implementación de estos cambios a un costo mucho más bajo.

Mediante la simulación de procesos es posible experimentar soluciones alternativas y reglas de decisión, de manera de hacer predicciones del sistema.

Para conocer el número de corridas a realizar, se determinarán parámetros estadísticos

Se escribió un código en el lenguaje de programación Matlab 2010b basado en la rutina ODE45, que en general es la mejor función para aplicar como un primer intento para la mayoría de los problemas, que funcione de la siguiente manera:

1. Se correrán las ecuaciones replicadoras que representen los fenotipos del modelo. Los fenotipos se pondrán a interactuar entre ellos bajo valores estándar de tolerancia relativa y absoluta.
2. Se validará el código ejecutándolo en un juego clásico como "Piedra, papel o tijeras" del cual ya se tiene conocimiento sobre los resultados que obtienen y su comportamiento dinámico.
3. Se incluirá en las ecuaciones replicadoras la notación que represente el componente espacial de la población basado en la vecindad de von Neumann.
4. Los valores de la adecuación de un fenotipo individual que sean menores o mayores al promedio de la población total se imprimirán como una salida que será iterada un número de veces que no implique un gasto computacional excesivo, siguiendo la regla de que los valores de la adecuación de un fenotipo individual que sean mayores al promedio de la población total mantendrá su misma estrategia, si es menor adoptará la estrategia de vecino.

De manera general la siguiente imagen resume el procedimiento del método

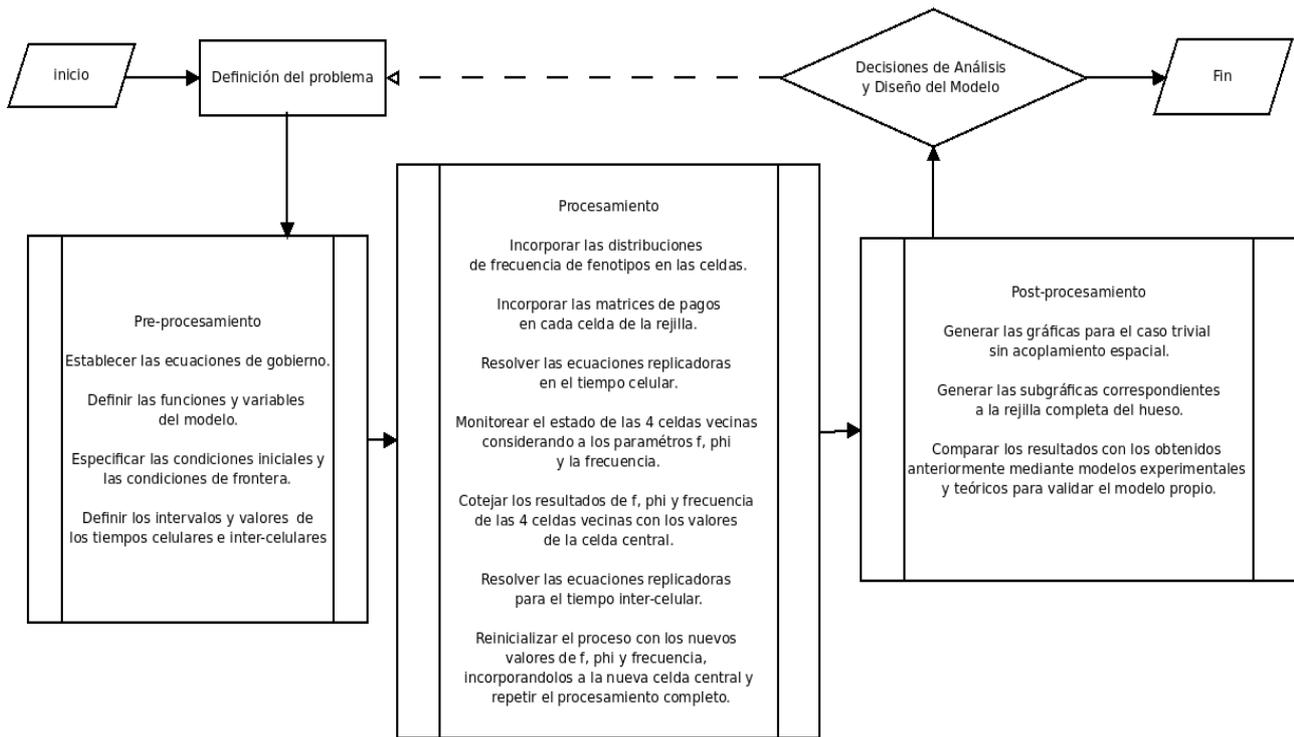


Figura 19. Esquema general del método.

Muchos de los fenómenos que suceden en la naturaleza y en la vida cotidiana pueden ser descritos mediante modelos matemáticos. La complejidad de dicho modelo depende del fenómeno que se desea describir, en particular la mayoría de los fenómenos biológicos son altamente complejos y gracias a los avances en la tecnología de las computadoras digitales éstos son susceptibles a ser modelados y resueltos mediante el cómputo de alto rendimiento.

6.4.1 CARACTERIZACIÓN DEL ANÁLISIS ESPACIAL

Para simular el cambio en la frecuencia de las poblaciones celulares, se estableció una rejilla que supusiera un corte vertical de un hueso completo; con una distribución de los tipos celulares basada en bibliografía especializada en histología y anatomía humana. Este corte corresponde a una matriz de celdas cuadradas de 3 filas y 3 columnas.

Posteriormente se definió la vecindad, tomando como criterio la vecindad de von Neumann: para cualquier celda C denotada C_{ij} ; en una rejilla de dos dimensiones, los vecinos $v(C_{ij})$ son definidos

$$v(C_{ij}) = \{C_{kl} / |k - i| + |l - j| \leq 1\} = \{C_{i-1j}, C_{ij-1}, C_{ij}, C_{ij+1}, C_{i+1j}\} \text{ según la ecuación:}$$

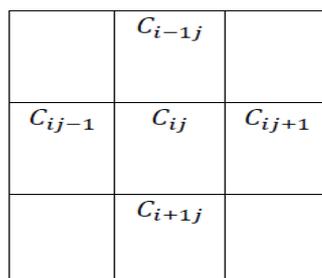


Figura 20. Vecindad de von Neumann.

Luego se asignaron las condiciones iniciales de la densidad en cada punto espacial dado (celda), para esto se utilizó la información mostrada en la figura 15. Dado que los autómatas celulares utilizan periodos de tiempo discretos, es necesario definir cuánto dura cada paso de tiempo $\Delta(t)$ en el que van a cambiar los valores de cada celda.

Se procedió a modelar espacialmente las frecuencias de los tipos celulares

- Un hueso formado por una rejilla de celdas a una resolución determinada, que representa el área de estudio modelada.
- Se define un conjunto de variables para caracterizar cada celda. En este caso se utilizaron la matriz de pagos que caracteriza a cada tipo celular y la frecuencia de los mismos en las celdas vecinas.
- La probabilidad de que aumente o disminuya una población dada en cada celda $ij - C_{ij}$ es una función de las variables que se encuentran en la celda, y abundancia de los distintos tipos celulares de las celdas vecinas.

El replicador dinámico “premia” a las estrategias que sobresalgan del promedio aumentando su frecuencia relativa y “castiga” a las de bajo desempeño disminuyendo su frecuencia relativa (Guevara, 2006).

En un juego simétrico las matrices de pagos y las acciones son idénticas. Estos juegos pueden ser modelados como una población de individuos jugando unos en contra de otros.

6.4.2 DEFINICIÓN DE TIEMPOS

En la mayoría de las aplicaciones de teoría de juegos a contextos biológicos se realiza la suposición de que la escala de tiempo en que tiene lugar la reproducción de los individuos es mucho mayor que la de interacción entre individuos, de manera tal que tiene sentido suponer que cada uno de ellos obtiene el pago de enfrentarse al “jugador medio” antes de tener la oportunidad de reproducirse. Sin embargo esto no tiene por qué ser siempre así en todos los contextos que se pretenda modelizar, y tiene sentido pensar que esas escalas pueden ser comparables o incluso invertirse la relación.

En el presente modelo se consideran dos escalas de tiempo distintas para correr las simulaciones:

1. Tiempo celular: las ecuaciones se resuelven sin acoplamiento espacial, esto ocurre a través de las 50 vidas celulares y solamente en la celda ij -ésima. Justo (antes de dar paso a la división celular) después de éste número de veces ocurre la dinámica 2.
2. Tiempo intercelular: las poblaciones celulares de la celda ij -ésima realizan un monitoreo de los valores de adecuación de las poblaciones vecinas y lo compara con los valores propios, en base a esta comparación, la adecuación de cada uno de los tipos celulares se ve modificada y su población crece o disminuye con respecto de las poblaciones de todos los tipos celulares en las cuatro celdas vecinas.

De esta manera puede ser que una sola célula no viva lo suficiente para interactuar con todas las demás células del hueso, pero si puede hacerlo toda la población de células en una localización espacial concreta; así el conjunto de la población de ob en la celda ij -ésima tiene un tiempo de vida lo suficientemente grande para interactuar con todas las células oc y mm de la celda ij -ésima.

7. RESULTADOS

“Los modelos deben ser lo más simple posible, pero no más que eso”
A. Einstein

7.1 ASPECTOS GENERALES DEL MODELO

El modelo que se propone en este trabajo se fundamenta en la concepción de la matriz de pagos que describe las relaciones entre osteoclastos (*oc*), osteoblastos (*ob*) y células de Mieloma Múltiple (*mm*) del modelo de Dingli (2009), en este modelo se considera la competencia entre dichos tipos celulares que bajo ciertas condiciones específicas aumentan o disminuyen la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Mieloma Múltiple. En el presente trabajo se retoman las interacciones planteadas en dicha matriz y se analiza el comportamiento dinámico de las mismas en un contexto extendido espacialmente.

El modelo se desarrolla en un hueso de adulto, largo, maduro, con actividad de moderada a media en su remodelación (actividad estándar en el adulto), y la disposición de poblaciones celulares como se representa en la figura 13 y distribuciones de frecuencia igual a las mostradas en la figura 15 con una densidad mayor de *oc* por debajo de la zona del periostio y una densidad media distribuida por todo el hueso compacto y trabecular; de igual manera la abundancia en la frecuencia de las poblaciones *ob* se encuentra ampliamente distribuida por todo el hueso compacto proporciones elevadas y en el hueso trabecular en cantidades bastante reducidas. Estas distribuciones están basadas en la información bibliográfica que se ha mostrado en el punto 3. La frecuencia de las células *mm* presenta una dispersión gradual de mayor a menor a partir de la médula ósea en el hueso esponjoso, ya que es allí donde se generan dichas células y se dispersan conforme avanza la enfermedad.

En la ecuación replicadora controla toda la dinámica del sistema. Se genera una ecuación replicadora para cada fenotipo dentro de la población total, por tanto se tiene

$$\frac{dx_{oc}(t)}{dt} = x_{oc}(t)[f_{oc}(\vec{x}) - \phi(\vec{x})]$$

$$\frac{dx_{ob}(t)}{dt} = x_{ob}(t)[f_{ob}(\vec{x}) - \phi(\vec{x})]$$

$$\frac{dx_{mm}(t)}{dt} = x_{mm}(t)[f_{mm}(\vec{x}) - \phi(\vec{x})]$$

La dinámica del replicador presenta varias idealizaciones, como:

1. las poblaciones son infinitamente grandes.
2. no presentan cambios, que en términos biológicos son mutaciones o recombinación genética.
3. los individuos pueden interactuar con todos los demás con la misma probabilidad y no tienen una estructura social definida.

Si relajamos alguna de las hipótesis que subyacen a la dinámica del replicador; por ejemplo, que cada jugador se enfrenta a todos los demás con la misma probabilidad, esto resulta difícil de aceptar considerando que la población total tiene una estructura espacial concreta como es la del hueso por lo que es más aceptable pensar que un fragmento de la población solo pueda interactuar con sus vecinos más cercanos y una forma de representar dicha estructura en un contexto matemático es la vecindad de

von Neumann por lo tanto se modifican las ecuaciones originales a la siguiente forma:

$$\frac{dx_{oc}^{ij}(t)}{dt} = x_{oc}^{ij}(f_{oc}(x_{oc}^{ij}, x_{ob}^{ij}, x_{mm}^{ij}) - \Phi^{ij})$$

$$\frac{dx_{ob}^{ij}(t)}{dt} = x_{ob}^{ij}(f_{ob}(x_{oc}^{ij}, x_{ob}^{ij}, x_{mm}^{ij}) - \Phi^{ij})$$

$$\frac{dx_{mm}^{ij}(t)}{dt} = x_{mm}^{ij}(f_{mm}(x_{oc}^{ij}, x_{ob}^{ij}, x_{mm}^{ij}) - \Phi^{ij})$$

7.2 CONDICIONES INICIALES

Lo que se pretende hacer es usar la misma ecuación pero acoplándolas espacialmente; para esto primero asignamos de acuerdo a consideraciones teóricas y bibliográficas, los valores de x_i y A (a_{ij} o matriz de pagos) que sean distintos en cada celda quedando definida de la siguiente manera:

Para x_i queda representado por la matriz 4-D: P1

$$\begin{pmatrix} 0.65 & \dots & \dots & \dots & 0.65 & 0.05 \\ 0.65 & \dots & \dots & \dots & 0.65 & 0.25 \\ 0.15 & \dots & \dots & \dots & 0.15 & 0.35 \\ 0.6 & \dots & \dots & \dots & 0.6 & \\ 0.65 & \dots & \dots & \dots & 0.65 & \end{pmatrix}$$

t

Y para la matriz de pagos A , se considera un estadio avanzado de la misma, donde MM se encuentra en todo el hueso y donde hay mayor frecuencia de ellas, el pago obtenido por aumento en la adecuación es mayor como se representa en las siguientes matrices:

$$\begin{matrix} P1 \\ P2 \\ P3 \\ P4 \\ P5 \end{matrix} \begin{matrix} [3 \times 3 \text{ double}] & [3 \times 3 \text{ double}] \\ [3 \times 3 \text{ double}] & [3 \times 3 \text{ double}] \\ [3 \times 3 \text{ double}] & [3 \times 3 \text{ double}] \\ [3 \times 3 \text{ double}] & [3 \times 3 \text{ double}] \\ [3 \times 3 \text{ double}] & [3 \times 3 \text{ double}] \end{matrix} \left\{ \begin{matrix} \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -0.33 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 \\ 1 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -1 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0.5 \\ 1 & 0 & -0.33 \\ 0.5 & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix} \right.$$

Donde P1 y P5 son las regiones cercanas al periostio, P2 y P4 las cercanas al endostio y P3 es la región que comprende la zona interna del hueso, siendo esta la médula ósea y el hueso trabecular; de manera similar las capas de la matrices son las distintas poblaciones celulares.

Con estos valores se puede obtener a ϕ , entonces se tiene todos los parámetros para resolver las ecuaciones replicadoras, pero aún siguen sin estar acopladas espacialmente por algún término. Esto se resuelve tomando en cuenta la idea física del “campo medio” para lo cual se toma al parámetro ϕ que es un parámetro de la adecuación promedio (para poblaciones no estructuradas) y se suma a todos estos ϕ que se encuentren en la vecindad de von Neumann (5 ϕ 's en total) y luego se calcula el promedio a todos ellos obteniendo el Φ .

Entonces pasa de:

$$\phi^{ij} = x_{oc}^{ij} f_{oc}(\vec{x}_k^{ij}) + x_{mm}^{ij} f_{ob}(\vec{x}_k^{ij}) + x_{mm}^{ij} f_{mm}(\vec{x}_k^{ij})$$

Donde:

$$(\vec{x}_k^{ij}) = (x_{oc}^{i,j-1}, x_{oc}^{i,j+1}, x_{oc}^{i,j}, x_{oc}^{i+1,j}, x_{oc}^{i-1,j}, x_{ob}^{i,j-1}, x_{ob}^{i,j+1}, x_{ob}^{i,j}, x_{ob}^{i+1,j}, x_{ob}^{i-1,j}, x_{mm}^{i,j-1}, x_{mm}^{i,j+1}, x_{mm}^{i,j}, x_{mm}^{i+1,j}, x_{mm}^{i-1,j})$$

A la siguiente formulación:

$$\Phi^{ij} = \frac{1}{5} \sum_1^5 (\phi^{ij} + \phi^{i+1,j} + \phi^{i,j-1} + \phi^{i,j+1} + \phi^{i,j-1}) \text{ ó } \Phi^{ij} = \frac{1}{5} \sum_{v=1}^5 \phi_v(ij)$$

7.3 RESULTADOS ANALÍTICOS

Es una gráfica del sistema en general, donde están contenidos todos los parámetros de graficación en el eje Y se encuentra la densidad de las poblaciones, en X el tiempo y en Z las distintas poblaciones. Se observa que en los números enteros están las poblaciones puras donde 1=oc, 2=ob y 3=mm y la distancia entre ellos en la recta indica un cambio en la dinámica o un cambio fenotípico.

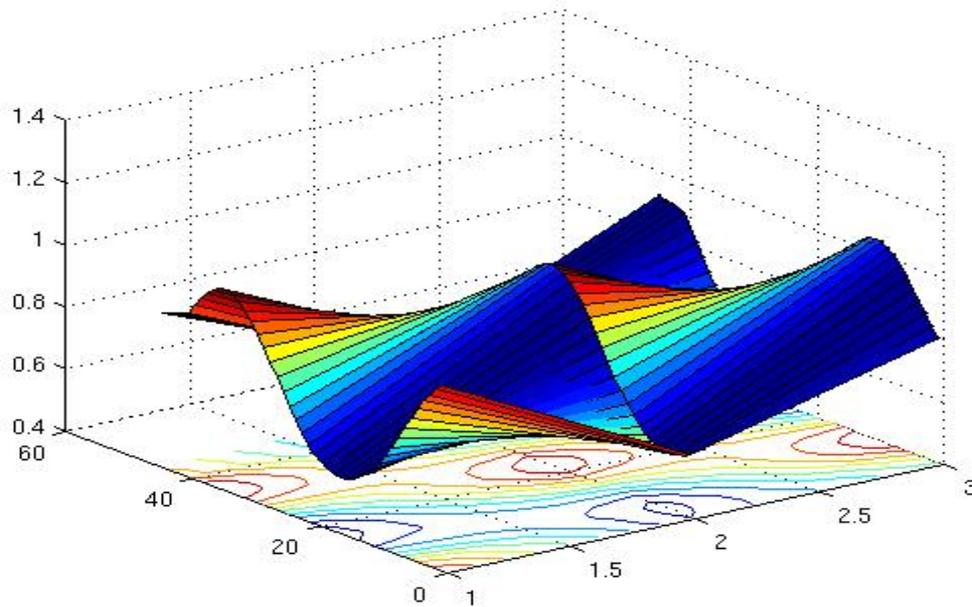


Figura 21. Se observa un comportamiento similar en las frecuencias de *oc* y *mm* con pequeños picos en los extremos de la gráfica, en contraste solo un pico elevado en la estrategia *ob*.

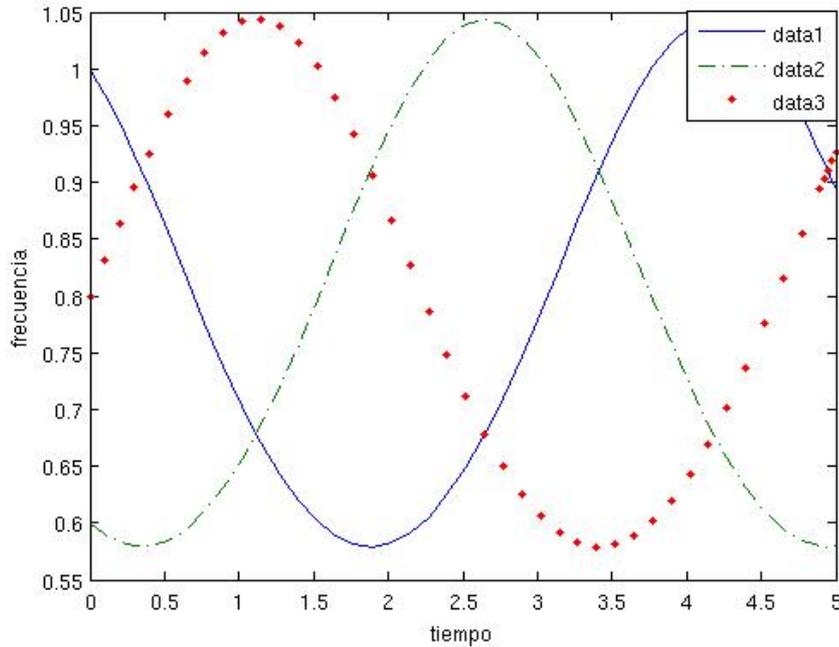
La gráfica muestra un pico de frecuencia máxima en tiempo=20 de *ob*, sobre el eje Z se observa como a partir de *ob* el sistema cae hacia los valles que están en *oc* y *mm*, lo que significa que algunas células *ob* están comenzando a morir mientras que un número igual de *oc* y *mm* están empezando a proliferar y en el tiempo=40 la población de *ob* disminuye hasta casi desaparecer, mientras que *oc* y *mm* aumentan en su frecuencia.

Para validar el modelo se realizó una comparación entre el caso trivial sin acoplamiento espacial (modelo nulo) y el caso acoplado espacialmente.

- **Caso 1: Modelo nulo (caso trivial sin acoplamiento espacial)**

Se realizó una simulación utilizando las ecuaciones originales contemplando distintas matrices de pagos bajo los parámetros de interacción que reflejan diferentes estadios de la enfermedad de Mieloma Múltiple (se especifican en los casos 2.1 y 2.2), para cualquiera de dichas simulaciones el resultado fue el siguiente

Figura 22. Para el caso en que tres estrategias interactúan entre sí, se obtiene un dominio alternado de cada una de las poblaciones, dicho comportamiento no es concebible para ningún estadio de la enfermedad, dadas las interacciones entre las poblaciones.



De igual manera se realizó para una rejilla amplia sin que las distintas poblaciones celulares realizarán el monitoreo de su vecindad, con el objetivo de analizar lo que ocurre en distintos lugares del hueso y con diferentes frecuencias de los tipos celulares en dichos sitios.

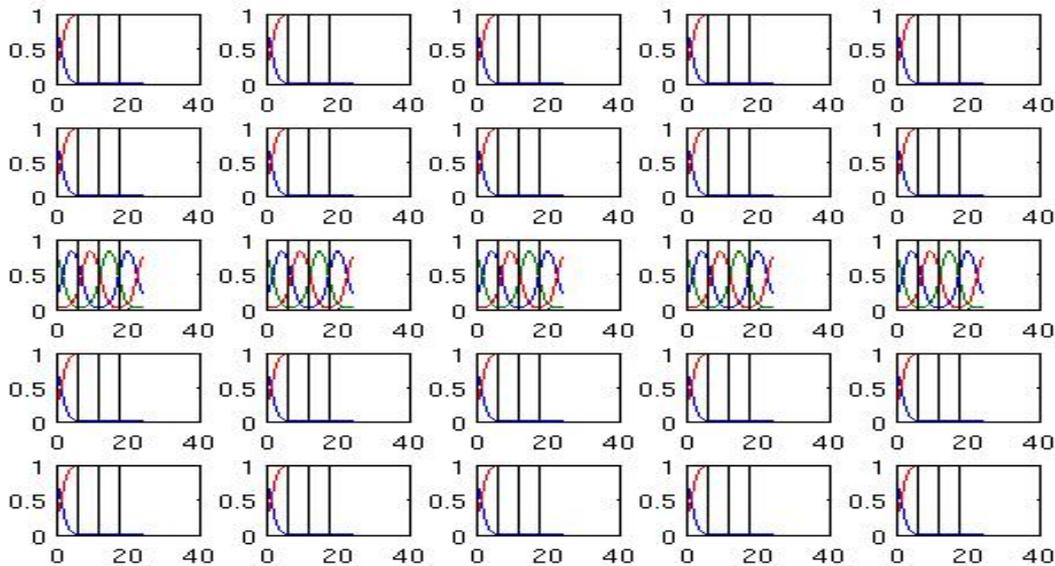


Figura 23. Se observa que los sitios donde se encuentran las tres tipos celulares reflejan una dinámica oscilatoria igual que en la figura 24 y las celdas donde no se encuentra el tipo canceroso la dinámica se bifurca.

Los resultados que corresponden a este modelo nulo no concuerdan con la realidad biológica; puesto que, dadas las interacciones planteadas en la matriz de pagos en el punto 3.6 no es congruente la dinámica observada en las figuras 24 y 25 para los casos de una $\beta=0.5$ y $\beta=2$, ya que basados en la información reportada en la bibliografía, la actividad de las células *ob* induce la proliferación de *oc* por lo que su abundancia relativa dentro del hueso es similar y no como se observa que una desplaza a la otra.

- **Caso 2: Dinámica de poblaciones acopladas espacialmente**

Las gráficas que se muestran corresponden a una rejilla de 3x3 donde las poblaciones de un sitio dado están en comunicación con su vecindad más próxima.

Los parámetros en estos casos son variables y sus valores corresponden a lo que serían distintos estadios de la enfermedad.

La categorización de los valores de los parámetros (baja y alta) tiene un justificativo experimental basado en el trabajo de Dingli (2009).

- **Caso 2.1)** Los valores de los parámetros de “control” del sistema $\beta=1/2$ y $\delta=1/3$ equivalente a una situación donde se ha introducido 1 célula *mm* en una población total de 10^{10} células sanas y la ganancia percibida por las células *mm* no es tan grande ($1/2$) así como tampoco lo es la pérdida de los *ob* cuando se enfrentan con éstas ($1/3$). En las figuras 27 y 28, las líneas negras verticales corresponden a los tiempos de interacción espacial. Esto lleva a los siguientes resultados.

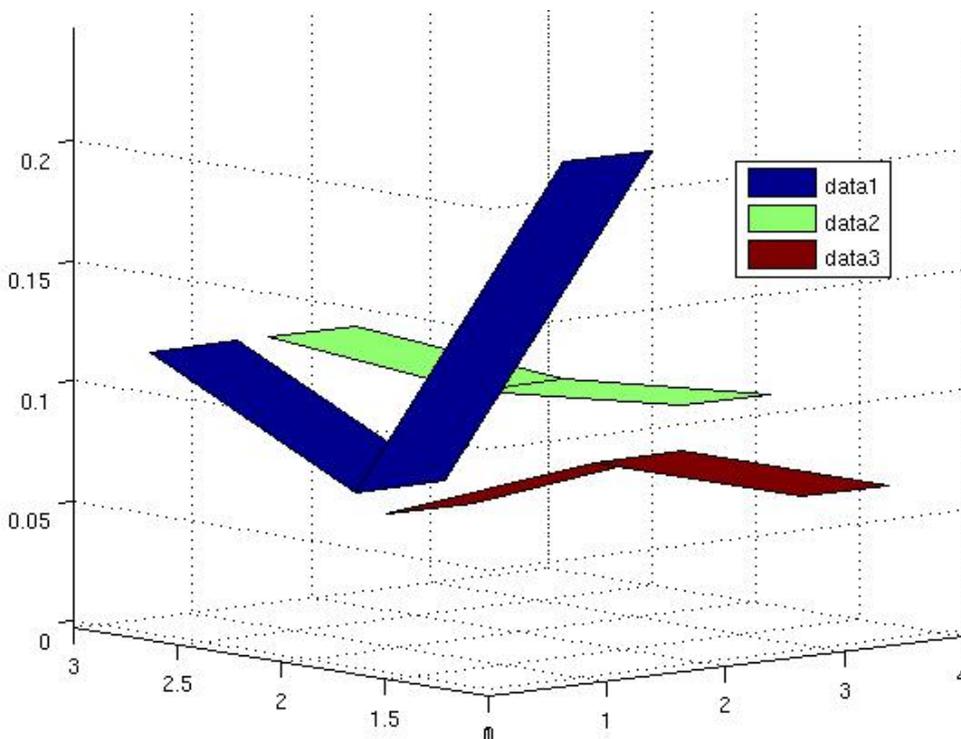


Figura 24. Se observa que dado el valor de δ en la ganancia de *ob*, su valor de adecuación y adecuación promedio tiende a aumentar, mientras que los mismos valores en las demás células no varían en gran medida, sino que se estabilizan.

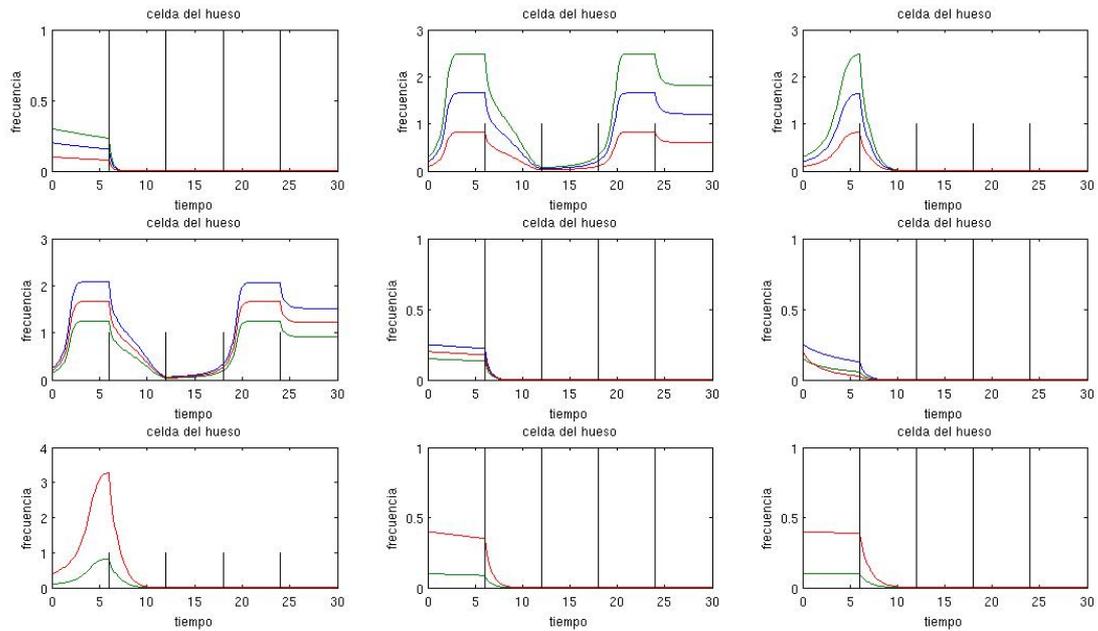


Figura 25. La figura muestra un comportamiento interesante en las celdas [1,2] y [2,1] en las que se observa una coexistencia de los tres tipos celulares que después de un declive en su frecuencia, esta se estabiliza por completo.

- **Caso 2.2)** Los valores de los parámetros de “control” del sistema $\beta=2$ y $\delta=0$ equivalente a una situación donde se ha introducido 1 célula *mm* en una población total de 10^{10} células sanas y la ganancia percibida por las células *mm* en esta ocasión es muy grande (2) y el valor de ganancia de los *ob* cuando se enfrentan con éstas es nulo.

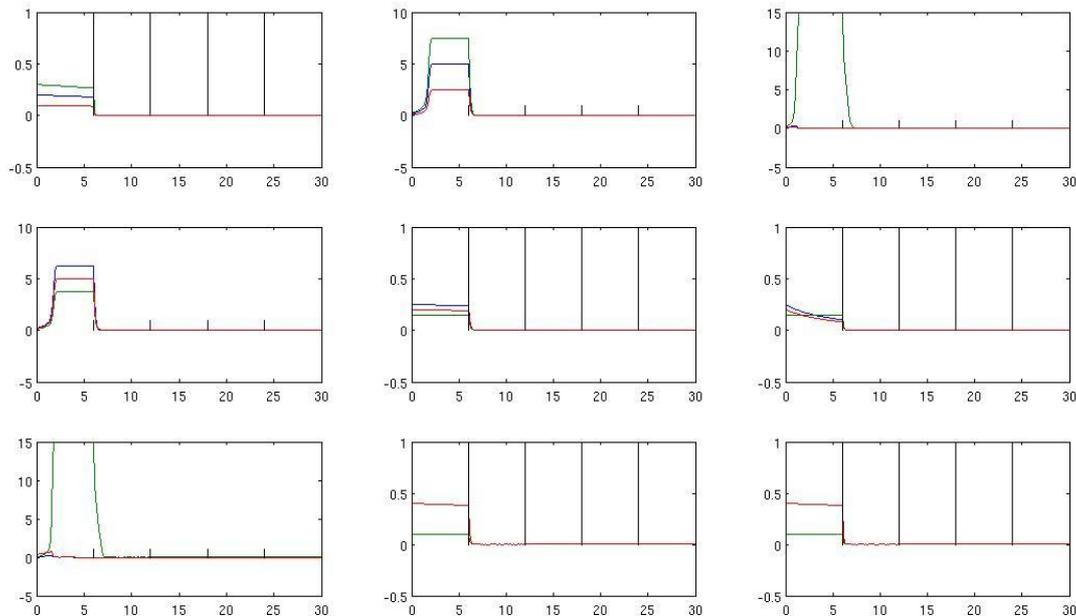


Figura 26. En la figura el eje X es la frecuencia y el eje Y el tiempo. Se observa que antes de la primera línea las poblaciones se desarrollan conforme a la dinámica del replicador original y tienen un comportamiento acorde a lo esperado, por ejemplo en la celda [1,2] y [2,1], asimismo hay un

crecimiento de las poblaciones que llegan a un máximo; después ocurre la comunicación entre la vecindad y ocurre un decremento y posterior transformación de *ob* y *oc* hacia la estrategia cancerosa. En la celda [3,1] se observa que aunque las condiciones iniciales de *ob* existen esa estrategia se ve desplazada por completo por la acción conjunta (cooperación) de las células *oc* y *mm* (estos resultados son cualitativos puesto que se observa la existencia de *mm* pero no su magnitud).

8. DISCUSIÓN

Diferentes tipos de enfoques y escalas pueden ser utilizados para analizar la complejidad del cáncer:

1. Un enfoque macroscópico en donde se analice al tumor como una única entidad, cuya conducta pueda ser predicha en términos de pocos parámetros característicos tales como el tamaño, forma, agresividad y heterogeneidad y consideremos la interacción del tumor como un todo con el ambiente.
2. Una descripción microscópica, identificando propiedades celulares individuales y tratando de predecir la evolución del tumor directamente a partir de esas características y de la interacción célula-célula.

El modelo aquí presentado se puede utilizar para ambas escalas (solo es necesario modificar el número de celdas) sin embargo para su aplicación hay que tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

El enfoque microscópico tiene algunos inconvenientes, por ejemplo, el crecimiento del cáncer es un fenómeno colectivo cuya complejidad no puede surgir totalmente de una simple composición mecánica de las propiedades de una célula y de las interacciones entre dos células. Por otro lado, el número de células tumorales que hay en 1 cm^3 es, típicamente, del orden de 10^8 células, lo cual hace inmanejable cualquier simulación que considere de manera individual cada célula, excepto, tal vez, en los estados tempranos del crecimiento tumoral. Estas dificultades del enfoque microscópico y las limitaciones obvias de su contrapartida macroscópica (ya que en el caso del mieloma múltiple no se trata de tumores sólidos que tengan un área de borde delimitada) sugieren la conveniencia de introducir un tercer camino que considere la conducta de clústeres celulares y sus interacciones. Este enfoque mesoscópico nos ha permitido simular el crecimiento tumoral por medio de la introducción de parámetros efectivos.

En esta formulación mesoscópica consideramos una escala celular que incluye: reproducción y selección pero sin tomar en cuenta la migración celular. En este tipo de procedimientos enfocamos nuestra atención en la dinámica y competencia de poblaciones. En el modelo planteado, las células cancerosas no sólo compiten por moléculas de señalización química como son los autoinductores y demás nutrientes disponibles, sino que también lo hacen por el espacio.

De igual manera y tomando en cuenta la presente escala mesoscópica, se pueden comparar los resultados presentados en este trabajo, con algunos que han sido previamente obtenidos por Dingli (2009) en un artículo donde se modeló la enfermedad de mieloma múltiple mediante ecuaciones replicadoras, considerando solamente un estudio de la dinámica global de las poblaciones de células. Diferente a lo realizado en el trabajo aquí expuesto donde se analiza la dinámica de las poblaciones en cada una de las celdas del hueso.

En este comparativo se muestran los resultados del presente trabajo a la izquierda y los obtenidos por Dingli (2009) a la derecha de la figura:

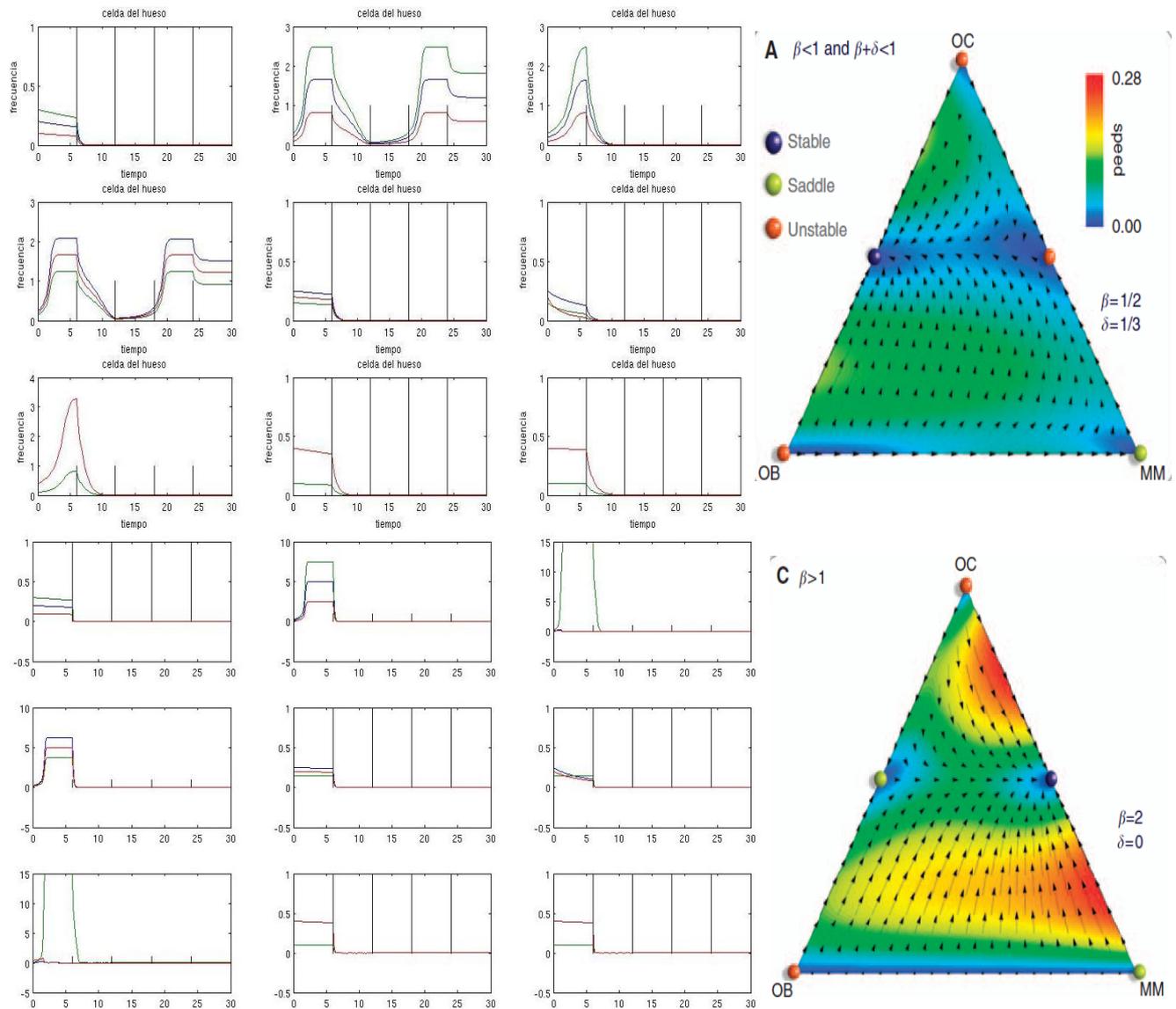


Figura 27. En la parte superior se observa como la homeostásis del hueso ocurre en la ausencia de *mm* (representado por la línea *oc-ob* en la imagen A) y permanece estable aún con la presencia de *mm* si $\beta < 1$. Los puntos fijos a través de *oc-mm* son inestables excepto cuando $\beta + \delta < 1$, en cualquier otro caso son estables; esto se observa en ambas imágenes superiores como hay una coexistencia entre todos los tipos celulares. En las imágenes inferiores se puede ver que para $\beta > 1$ solamente la coexistencia *oc-mm* es un equilibrio estable (representado por la línea *oc-mm* en la imagen C), a la izquierda se muestra como en algunas celdas solo existen *oc* (línea verde) y *mm* (línea roja), en ocasiones solo *mm* existe por que ha desplazado completamente a *oc* en un estado avanzado de la enfermedad. En las imágenes de la derecha, el gradiente de color representa la tasa de progresión de la enfermedad.

Se observa que los resultados de las simulaciones realizadas mediante el modelo aquí propuesto concuerdan con los observados en la naturaleza y en el modelo de Dingli (2009) mostrando que el modelo presentado en este trabajo es capaz de reproducir el fenómeno de manera correcta.

9. CONCLUSIONES

1. La estabilidad del fenómeno biológico es dependiente de los parámetros de interacción (β y δ), es decir; de las sustancias secretadas por las distintas poblaciones celulares, ya que cuando éstos se ven modificados la enfermedad puede pasar de ser controlable y mantener un equilibrio estable entre las células sanas (*oc* y *ob*) en un estadio temprano, a un caso de severa progresión de la enfermedad donde el equilibrio *oc-ob* se rompe y se forma el equilibrio *oc-mm*, que conlleva una degradación masiva del hueso.
2. A partir de los resultados presentados se puede concluir que:
 - a) el modelo nulo (sin acoplamiento espacial) no refleja los resultados experimentales, esto comprueba que la formulación original no funciona para ser utilizada bajo condiciones en que se considera relevante la estructura de la población total en un fenómeno biológico como el expuesto en este escrito y
 - b) comprueba que las ecuaciones replicadoras modificadas en el presente trabajo son correctas para modelar la enfermedad de Mieloma Múltiple y adicionan el nuevo elemento de la espacialidad al sistema planteado por las ecuaciones originales.
3. Se generó un modelo de reproducción, evolución temporal y selección de los tipos celulares osteoclastos, osteoblastos y células de Mieloma Múltiple que son los actores más importantes de la enfermedad de Mieloma Múltiple o cáncer de médula ósea, con adecuación no constante y dependiente de la frecuencia, que permite obtener resultados cualitativos que son congruentes con las observaciones experimentales y que son relevantes en el área de investigación en cáncer.

9.1 PERSPECTIVAS

9.1.1 TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO A FUTURO

El modelo presentado ha sido validado en gran medida, mediante cotejarlo con los resultados experimentales y contrastarlo con el modelo nulo; el siguiente paso es probarlo empíricamente en estudios de laboratorio y retroalimentar al código con las observaciones derivadas de dicho trabajo, de esta manera cada vez se hará cuantitativamente más preciso.

El trabajo en conjunto con biólogos y demás investigadores experimentales del cáncer permitirá probar la robustez del código, en tanto que es posible dilucidar formulaciones tales como matrices de pagos a partir de observaciones experimentales que describan otros procesos biológicos similares al presentado en este texto, e insertarla en el código para analizar el comportamiento dinámico de los mismos. También dentro de las perspectivas del modelo se encuentra apoyar en la generación de estrategias de diseño experimental en el laboratorio y así economizar tiempo y dinero comparado con el gasto derivado de la indagación empírica, es decir, en la realización de experimentos. Un ejemplo de ésto es la posibilidad de diseñar modelos experimentales para probar el comportamiento de los tipos celulares a distintas concentraciones de las sustancias involucradas en las variables β y δ mediante métodos basados en microfluídica para analizar distintos gradientes de las mismas y compararlas con los resultados provenientes de las simulaciones computacionales del código generado para el trabajo aquí expuesto y así ayudar a parametrizar los valores de β y δ ; cuando el comportamiento del experimento sea igual al de la simulación entonces se tomara esa concentración y será el valor de los parámetros del modelo. De esta manera habrá una retroalimentación entre modelo aquí propuesto y la investigación experimental que beneficiará a ambas esferas de estudio.

9.1.2 INCLUSIÓN DE MUTACIONES EN EL MODELO

Para considerar el proceso de mutación en las células, es necesario conocer cómo cambia un tipo o arreglo (secuencia genética) a otro. Para cuantificarlo se puede considerar la probabilidad, $p(x \rightarrow y)$, de mutación de un tipo x a un tipo y . Las mutaciones se asumen como independientes en cada locus y puede ser escrita como:

$$p(x \rightarrow y) = \prod_{i=1}^{\ell} p_{y_i x_i}$$

donde $p_{y_i x_i}$ es la probabilidad de cambio del alelo desde x_i a y_i en el i -ésimo locus. Llamaremos tasa de mutación a la probabilidad de mutar un alelo x_i en un locus i a un alelo diferente, el cual está dado por

$$p_{m_i} = \sum_{y_i \neq x_i} p_{y_i x_i}$$

Por la ley de la conservación de la probabilidad, $\sum_{y_i} p_{y_i x_i} = 1$. Luego, la tasa de mutación está relacionada a la probabilidad de mutación de no cambio del alelo x_i mediante la relación $p_{x_i x_i} = 1 - p_{m_i}$.

Si restringimos nuestra atención sobre el caso binario, entonces ¿cuál es la probabilidad de transformación de una determinada cadena de bits x a otra y ?. Por lo general, los alelos están mutados de forma independiente con la misma probabilidad, $p_{0i 1i} = p_{1i 0i} = p_m$ para toda i . La probabilidad de un alelo de no ser mutado es una constante, $p_{0i 0i} = p_{1i 1i} = 1 - p_m$.

Denotando con $d_H(x, y)$ la distancia de Hamming entre los arreglos x e y . Esto está definido como el número de símbolos apareados en los dos arreglos. Esto está definido como el número de símbolos apareados en los dos arreglos. Nótese que $-d_H(x, y)$ es el número de símbolos apareados. Considerando que los alelos mutan de manera independiente, la probabilidad de cambiar todos los símbolos apareados es simplemente el producto de las probabilidades de cambio de cada uno, por ejemplo $(p_m)^{d_H(x,y)}$. Asimismo, la probabilidad de no cambio de los símbolos apareados es $(1 - p_m)^{-d_H(x,y)}$. Poniendo todas las piezas juntas es posible obtener la probabilidad de producir el genotipo y a partir del genotipo x mediante la vía de la mutación:

$$p(x \rightarrow y) = (p_m)^{d_H(x,y)} \times (1 - p_m)^{\ell - d_H(x,y)}$$

Frecuentemente es posible tratar con la función $p(x \rightarrow y)$ de forma numérica. En este caso, los valores de la ecuación se guarda en una matriz, la matriz de mutación M , cuyos elementos son:

$$M_y^x = (p_m)^{d_H(x,y)} (1 - p_m)^{\ell - d_H(x,y)}$$

Entonces para considerar mutaciones en el modelo de evolución y selección perteneciente a la dinámica del replicador, se propone

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \left[\sum_{j=1}^N x_j(t) f_j(\bar{x}) M_y^x - \Phi(\bar{x}) \right] x_i(t)$$

Desde el punto de vista biológico esta formulación permitirá entender y simular el proceso de inestabilidad genética que sufren las células cuando son cancerosas, así como las implicaciones de dicho fenómeno en la salud del individuo como el hecho de que con mutaciones *a posteriori* las células cancerosas pueden adquirir capacidades como la de migrar hacia otras áreas del organismo y la evasión de células del sistema inmune.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abramson, G. (2006). *Introducción a la teoría de juegos. Aplicaciones en el modelado matemático de sistemas biológicos*.
- Alarcón, T., Byrne, H. M., & Maini, P. K. (2004). A mathematical model of the effects of hypoxia on the cell-cycle of normal and cancer cells. *Journal of theoretical biology*, 229(3), 395-411. doi:10.1016/j.jtbi.2004.04.016.
- Alfaro W. (2003). Simulación de Procesos. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos6/sipro/sipro.shtml>
- Basmadjian, D. (1999). The Art of Modeling in Science and Engineering. *New York*, 1985(46), 17-37. CRC Press. doi:10.1201/NOE1584880127.
- Bernstein, J. (1968). Uber den zeitlichen Verlauf der negativen Schwankung des Nervenstroms, *Arch. ges. Physiol.* 1 173–207.
- Brú, A., Albertos, S., Luis Subiza, J., García-Asenjo, J. L., & Brú, I. (2003). The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical journal*, 85(5), 2948-61. doi:10.1016/S0006-3495(03)74715-8.
- Creesman, R. (2003). *Evolutionary Dynamics and extensive form games*. Ed. K. Binmore, *Notes* (1st ed., p. 327). London, England: MIT Press.
- Darwin, C.R. (1979). *The Origin of Species*, Random House, New York (Primero publicado en 1859).
- DeAngelis, D. L. and L. J. Gross (Eds.) (1992). *Individual-based models and approaches in ecology: Populations, communities and ecosystems*. Chapman & Hall, London.
- Díaz Maqueo JC (2006). Historia del mieloma múltiple, *Rev Biomed*; 17: 225-229.
- Dingli, D., Chalub, F. a C. C., Santos, F. C., Van Segbroeck, S., & Pacheco, J. M. (2009). Cancer phenotype as the outcome of an evolutionary game between normal and malignant cells. *British journal of cancer*, 101(7), 1130-6. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.bjc.6605288.
- Eskola, H. (2009). *Mechanistic population Models in biology: Model derivation and application in evolutionary studies*.
- Fall, C. (2002). *Computational cell biology. EMBO reports* (Vol. 11, pp. 413-5). doi:10.1038/embor.2010.77
- Gierer, A. and Meinhardt, H. (1972). A theory of biological pattern formation, *Kybernetik* 12 30–39.
- Glendinning, P. (2005). Routes to chaos (en: Scott, A.C. (Ed.) *Encyclopedia of Nonlinear Science*, Taylor & Francis, New York.
- Goel, N.S., Maitra, S.C. and Montroll, E.W. (1971). On the Volterra and other nonlinear models of interacting populations, *Rev. Mod. Phys.* 43 231– 276.
- Gould, S.J. (1985). *Ontogeny and Phylogeny*, Belknap Press, Cambridge, Ma.
- Graham, J. M., Ayati, B. P., Ramakrishnan, P. S., & Martin, J. A. (2011). Towards a New Spatial Representation of Bone Remodeling, 1-14.
- Guevara, E. (2006). *Relaciones entre el replicador dinámico y la mecánica cuántica, y sus implicaciones en economía teórica*. Escuela Politécnica Nacional, Ecuador.
- Hassell, D. C., D. J. Allwright, and A. C. Fowler (1999). A mathematical analysis of Jones' site model for spruce budworm infestations. *J. Math. Biol.* 38, 377– 421.

- Heino, M., Metz, J. a, & Kaitala, V. (1998). The enigma of frequency-dependent selection. *Trends in ecology & evolution*, 13(9), 367-70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21238345>
- Hofbauer, J., & Sigmund, K. (2003). Evolutionary game dynamics. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 40(04), 479-520. doi:10.1090/S0273-0979-03-00988-1.
- Leslie, P.H. (1945) On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika*, 33.
- Lillie, R.S. (1925) Factors affecting transmission and recovery in the passive iron wire nerve model, *J. Gen. Physiol.* 7 473–507.
- Lotka, A. (1910) Contribution to the theory of periodic reactions, *J. Phys. Chem.* 14 271–271.
- Lotka, A. (1920) Undamped oscillations from the law of mass action, *J. Am. Chem. Soc.* 42 1595–1599.
- May, R.M. (1976) Simple mathematical models with very complicated dynamics, *Nature* 261 459–469.
- Murray, J. D. (2002). *Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition. Interdisciplinary Applied Mathematics* 3rd ed., Springer, p. 576.
- Neumann John von (1937). A Model of General Economic Equilibrium (‘Über ein ökonomisches Gleichungssystem und eine Verallgemeinerung des Brouwerschen Fixpunktsatzes’) in K. Menger, ed., *Ergebnisse eines mathematischen Kolloquiums*, 1935-36.
- Ohtsuki, H., & Nowak, M. a. (2006). The replicator equation on graphs. *Journal of theoretical biology*, 243(1), 86-97. doi:10.1016/j.jtbi.2006.06.004.
- Quiroz, G. C. (2006). Análisis cualitativo del modelo de FitzHugh-Nagumo. Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Rashevsky, N. (1954). Topology and life: In search of general mathematical principles in biology and sociology, *Bulletin of Math. Biophys.* 16 317–348.
- Rashevsky, N. *Mathematical Biophysics: Physico-Mathematical Foundations of Biology*, Volumes I and II, 3rd edn. (Dover, New York) 1960. (Primera edición publicada en 1938, segunda edición en 1948).
- Rasmusen, E. (2001). *Games and information, 4th ed, An Introduction to Game Theory. Quality.*
- Rodríguez, C. (2005). *Simulación Computacional de Procesos de Conducción de Calor en Alimentos de Formas Irregulares Complejas*. Universidad Austral de Chile.
- Ross M. & Pawlina W. (2007) *Histología y atlas a color con Biología celular y molecular*, 5a ed., Médica Panamericana, Argentina.
- Scott, A. (2007) *Nonlinear universe: Chaos, Emergence, Life*, The frontiers collection Series, Springer-Verlag, Berlin. ISBN 978-3-540-34152-9
- Schechter, B. (2004) Taming the fourth dimension, *New Scientist* 183 (2456) 26–29.
- Shelley, M.W. (2003) *Frankenstein, or The Modern Prometheus*, Penguin Classics, New York (Primero publicado en 1818).
- Sigler, L. (2002). *Fibonacci’s Liber abaci: a translation into modern English of Leonardo Pisano’s Book of calculation*, Springer-Verlag, New York.

- Sridhar, K. (1985). Using Game Theory to Model Competition. *Journal of Marketing*, 22(3), 262-282.
- Stevens, A., Lowe, J. (2006) *Histología humana*, 3 de., Elsevier, Madrid.
- Tilman, D. (1994) Competition and biodiversity in spatially structured habitats. *Ecology*, 75, 2.
- Turing, A. (1952) The chemical basis of morphogenesis, *Philos. Trans. Roy. Soc. B* 237 37–72.
- Verhulst, P. F. (1838) Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Correspondances Mathematiques et Physiques*, 10, 113-121.
- Verhulst, P. F. (1845) Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population, *Nouv. Mém. de l'Academie Royale des Sci. et Belles-Lettres de Bruxelles* 18, 1–41.
- Volterra, V. (1926) Variazioni et fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. *Mem. R. Acad. Naz. dei Lincei*, 2, 31-113.
- Volterra, V. (1937) Principes de biologie mathématique, *Acta Biotheoretica* 3, 1–36.

```

11. ANEXO: CÓDIGO COMPUTACIONAL DEL MODELO BASADO EN MATLAB
% Este programa resuelve 3 ec. replicadoras acopladas considerando la interacción espacial
function dy = genspace312(t,y)

global PESTESITIO;
global PHIESTESITIO;

dy = zeros(3,1);
F=PESTESITIO*y;

PHIYO = (F*y);

PHI = (1/15)*(PHIESTESITIO+PHIYO);

dy(1) = y(1) * (F(1)-PHI);
dy(2) = y(2) * (F(2)-PHI);
dy(3) = y(3) * (F(3)-PHI);

%clear
n=3;
m=3;

cond. inic. frecuencia
inicial1=zeros(n,m);%OB
inicial1(1,:)=0.4;
inicial1(2,:)=0.2;
inicial1(3,:)=0.4;

inicial2=zeros(n,m);%OC
inicial2(1,:)=0.4;
inicial2(2,:)=0.2;
inicial2(3,:)=0.4;

inicial3=zeros(n,m);%cancerosas

inicial3(1,:)=0.2;
inicial3(2,:)=0.6;
inicial3(3,:)=0.2;

% cond. inic. frecuencia
% inicial1=zeros(n,m);
% inicial1(1,:)=0.2;
% inicial1(2,:)=0.25;
% inicial1(3,:)=0.1;
% inicial1(4,:)=0.25;
% inicial1(5,:)=0.2;
%
% inicial2=zeros(n,m);%OC
% inicial2(1,:)=0.3;
% inicial2(2,:)=0.15;
% inicial2(3,:)=0.1;
% inicial2(4,:)=0.15;
% inicial2(5,:)=0.3;
%
% inicial3=zeros(n,m);%cancerosas
%
% inicial3(1,:)=0.1;
% inicial3(2,:)=0.2;
% inicial3(3,:)=0.4;
% inicial3(4,:)=0.2;
% inicial3(5,:)=0.1;
%hold on
a=zeros(n, m); %Se definen los coeficientes para el arreglo espacial correspondientes a la matriz de pagos
a(1,1)=0;
a(1,2)=1;
a(1,3)=0.5;
a(2,1)=1;
a(2,2)=0;
a(2,3)=-0.3333;
a(3,1)=0.5;
a(3,2)=0;
a(3,3)=0;

b=zeros(n,m);
b(1,1)=0;
b(1,2)=1;
b(1,3)=0.5;
b(2,1)=1;
b(2,2)=0;
b(2,3)=-0.3333;
b(3,1)=0.5;
b(3,2)=0;
b(3,3)=0;

c=zeros(n,m);
c(1,1)=0;
c(1,2)=1;
c(1,3)=0.5;
c(2,1)=1;
c(2,2)=0;
c(2,3)=-0.3333;
c(3,1)=0.5;
c(3,2)=0;
c(3,3)=0;

d=zeros(n,m);
d(1,1)=0;
d(1,2)=1;
d(1,3)=0.5;

```

```

d(2,1)=1;
d(2,2)=0;
d(2,3)=-0.3333;
d(3,1)=0.5;
d(3,2)=0;
d(3,3)=0;

e=zeros(n,m);

e(1,1)=0;
e(1,2)=1;
e(1,3)=0.5;
e(2,1)=1;
e(2,2)=0;
e(2,3)=-0.3333;
e(3,1)=0.5;
e(3,2)=0;
e(3,3)=0;

f=zeros(n,m);

f(1,1)=0;
f(1,2)=1;
f(1,3)=0.5;
f(2,1)=1;
f(2,2)=0;
f(2,3)=-1;
f(3,1)=0.5;
f(3,2)=0;
f(3,3)=0;

g=zeros(n,m);

g(1,1)=0;
g(1,2)=1;
g(1,3)=0.5;
g(2,1)=1;
g(2,2)=0;
g(2,3)=-1;
g(3,1)=0.5;
g(3,2)=0;
g(3,3)=0;

h=zeros(n,m);

h(1,1)=0;
h(1,2)=1;
h(1,3)=0.5;
h(2,1)=1;
h(2,2)=0;
h(2,3)=-1;
h(3,1)=0.5;
h(3,2)=0;
h(3,3)=0;

ii=zeros(n,m);

ii(1,1)=0;
ii(1,2)=1;
ii(1,3)=0.5;
ii(2,1)=1;
ii(2,2)=0;
ii(2,3)=-1;
ii(3,1)=0.5;
ii(3,2)=0;
ii(3,3)=0;

%Una matriz para todos: piedra, papel o tijeras
% for i=1:n
%   for j=1:m
%     a(1,1)=0;
%     b(1,2)=1;
%     c(1,3)=0.5;
%     d(2,1)=1;
%     e(2,2)=0;
%     f(2,3)=-1;
%     g(3,1)=0.5;
%     h(3,2)=0;
%     ii(3,3)=0;
%   end
% end

P=zeros(3,3,n,m); % Matriz de matrices

for i=1:n
    for j=1:m

        P(1,1,i,j) = a(i,j);
        P(1,2,i,j) = b(i,j);
        P(1,3,i,j) = c(i,j);
        P(2,1,i,j) = d(i,j);
        P(2,2,i,j) = e(i,j);
        P(2,3,i,j) = f(i,j);
        P(3,1,i,j) = g(i,j);
        P(3,2,i,j) = h(i,j);
        P(3,3,i,j) = ii(i,j);

    end
end

pasosTiempoIntracelular = 50;
pasosTiempoIntercelular = 5;
X=zeros(pasosTiempoIntracelular*pasosTiempoIntercelular,3,n,m);
TT=zeros(1,pasosTiempoIntracelular*pasosTiempoIntercelular);

PHI=zeros(n,m); % la entrada i,j de esta matriz guarda el fitness promedio de la celda i,j y sus vecinas

```

```

for tInter=1:pasosTiempoIntercelular
    tiempoInicial = 0;
    tiempoFinal = 6;

    tiemposAEvaluar=linspace(tiempoInicial
,tiempoFinal,pasosTiempoIntracelular);
%Este vector contiene los tiempos en los
que vamos a tener soluciones de la ec.
diferencial
    for i=1:n
        for j=1:m
            suma=0;
            for di=-1:1
                for dj=-1:1

                    if (abs(di)+abs(dj)<=1)
Vecindad de von Neumann

                        corlvec = 1+mod((i-1)+di,n);
                        corjvec = 1+mod((j-
1)+dj,m);
                        Yestevec=[inicial1(corlvec,co
rjvec) inicial2(corlvec,corjvec)
inicial3(corlvec,corjvec)];
                        fit=P(:,:,corlvec,corjvec)*Yest %
evec; %P(k,l,cori,corj)
                        phiestevec = fit*Yestevec;
                        suma=suma+phiestevec;
%lo de los modulos es
                        end %para
fronteras cíclicas

                    end
                    PHI(i,j)=suma*(1/5);
                end
            end
        end

        K=0;
        for i=1:n
            for j=1:m
                i;
                j;
                inic1 = inicial1(i,j);
                inic2 = inicial2(i,j);
                inic3 = inicial3(i,j);

                global PESTESITIO;
                global PHIESTESITIO;
                PHIESTESITIO = PHI(i,j);
                PESTESITIO = P(:,:,i,j);
                options = odeset('RelTol',1e-
4,'AbsTol',[1e-4 1e-4 1e-4]);

                [T,Y] =
ode45(@genspace312,tiemposAEvaluar,
[inic1 inic2 inic3],options);
                d = size(Y);

                offsetPasosTiempo = (tInter-
1)*pasosTiempoIntracelular;
                offsetTiempo = (tInter-
1)*T(pasosTiempoIntracelular);

                for k=1:d(1)
                    X(k+offsetPasosTiempo,1,i,j)=Y(k,
1);
                    X(k+offsetPasosTiempo,2,i,j)=Y(k,
2);
                    X(k+offsetPasosTiempo,3,i,j)=Y(k,
3);
                    TT(k+offsetPasosTiempo) = T(k)
+offsetTiempo;
                end
                inicial1(i,j) = Y(end,1);
                inicial2(i,j) = Y(end,2);
                inicial3(i,j) = Y(end,3);
            end
        end
        AAA=input("");
    end
    K=0;
    for i=1:n
        for j=1:m
            K=K+1;
            subplot(n,m,K);
            % subplot(1,1,K);
            plot(TT,X(:,1,i,j),TT,X(:,2,i,j), TT,
X(:,3,i,j))
            %title('celda del hueso');
            %Ylabel('frecuencia');
            %Xlabel('tiempo');
            %grid;
            hold on
            for tInter=1:pasosTiempoIntercelular
                posXlinea=(tInter-
1)*T(pasosTiempoIntracelular);

                H=line([posXlinea,posXlinea],[0,1]);
                set(H,'color','black')
            end

            hold off
        end
    end
end

```