

EXTENDED SUMMARY

Evolutionary Game Theory for the Study of Cancer

Javier Roberto Rubalcava Cortés

Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México

Advisor: Dra. Natalia Bárbara Mantilla Beniers

Keywords: evolutionary game theory, replicator dynamics, public goods games, intratumoral heterogeneity, cooperation, diffusible factors.

1. Context and Motivation

Cancer is an evolutionary process. According to the clonal evolution hypothesis (Nowell, 1976), a tumor originates from a single cell that accumulates genetic and epigenetic alterations, producing a heterogeneous population of subclones with different proliferative, invasive, and drug-resistance capacities (Hanahan & Weinberg, 2000). This intratumoral heterogeneity is a major obstacle to therapy, since resistant subpopulations can survive treatment and drive relapse.

Tumor cells also establish ecological interactions, including cooperation in the production of diffusible factors such as growth factors, which benefit neighboring cells regardless of who produced them (Merlo et al., 2006). Such factors are public goods: consumption does not reduce their availability to others, but production is metabolically costly. Hence non-producer cells (“defectors”) can exploit the factors secreted by producer cells (“cooperators”) without paying the production cost, a social dilemma analogous to the tragedy of the commons (Hardin, 1968; Aktipis et al., 2015). Under this logic, defectors should outcompete cooperators and eliminate cooperation from the tumor.

Experimental evidence contradicts this expectation. Archetti et al. (2015) found that insulinoma cells that do not produce insulin-like growth factor II (IGF-II) grow slowly in pure cultures but gain a proliferative advantage in mixed cultures by exploiting the IGF-II of their neighbors. Producers do not disappear: because the benefit of IGF-II is a nonlinear function of its concentration, selection becomes frequency-dependent and both types coexist at intermediate frequencies when the external concentration of the factor is moderate. This motivates the central question of this thesis: under what conditions does cooperation in the production of diffusible factors persist within a tumor, and how do therapeutic interventions that alter this production affect the population dynamics? The general objective is to analyze, through evolutionary game theory, the conditions that favor or limit intratumoral cooperation; the specific objectives are to implement published public goods models numerically, to evaluate how parameters such as production cost, diffusion range, spatial structure, and benefit-function shape affect the dynamics, to analyze therapeutic interventions,

and to characterize the heterogeneous equilibria that emerge and their implications for treatment resistance.

2. Theoretical Framework

The theoretical chapter introduces non-cooperative game theory and its evolutionary extension. In a normal-form game, mixed strategies are probability distributions over pure strategies, and expected payoffs are bilinear in them. A Nash equilibrium is a profile in which no player can improve by unilaterally changing strategy; every finite game has at least one mixed Nash equilibrium (Nash, 1951). Because the Nash concept relies on rationality and complete information, assumptions that are untenable for cells, the thesis adopts instead the static concept of evolutionarily stable strategy (ESS; Smith & Price, 1976) and the dynamic approach of the replicator equation (Taylor & Jonker, 1978; Schuster & Sigmund, 1983). An ESS cannot be invaded by a small fraction of mutants and refines the Nash equilibrium. The replicator dynamics describe how strategy frequencies change when reproduction is clonal and fitness is proportional to payoff, assuming an infinite, well-mixed population:

$$\dot{x}_i = x_i(W_i - |W|), \quad i \in \{C, D\} \quad (1)$$

where x_i is the frequency of strategy i , W_i its average payoff, and $|W|$ the population average. Strategies with above-average fitness grow and those below average decline. Symmetric Nash equilibria correspond to fixed points of these dynamics, Lyapunov-stable states correspond to Nash equilibria, and ESSs are asymptotically stable. For example, in rock–paper–scissors the unique interior fixed point $(\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3})$ is Lyapunov stable but not asymptotically stable, so trajectories cycle without converging and no strategy dominates permanently.

The chapter then introduces public goods games, in which groups of N individuals jointly benefit from a resource and payoffs depend on the number of cooperators in the group. Two classical examples are analyzed. In the N -player prisoner’s dilemma, cooperators pay a fixed cost while the benefit is shared equally, so defection is always favored and no heterogeneous equilibrium exists. In the N -player snowdrift game, the cost is divided among cooperators, making the payoff function nonlinear; Zheng et al. (2007) showed that a heterogeneous equilibrium exists and that the equilibrium fraction of cooperators scales as $x^* \approx \frac{1}{N}$, decreasing with group size. Nonlinearity is thus a key ingredient allowing cooperation to persist. The chapter closes with earlier game-theoretic models of cancer, notably Tomlinson’s (1997) model of cytotoxic damage and resistance, which showed that either damaging or resistant genotypes can dominate a tumor depending on parameter values.

3. Methodology

Two models from the literature (Archetti, 2013a, 2013b) were implemented and extended numerically. Both describe cells that either produce a diffusible factor (cooperators) or do not (defectors).

The first model assumes a well-mixed, effectively infinite population. The benefit of the public good is a sigmoid function of the number of producers j in a group of size n :

$$V(j) = \frac{1}{1 + e^{-s \frac{j-hn}{n}}}, \quad b(j) = \frac{V(j) - V(0)}{V(n) - V(0)} \quad (2)$$

where s is the slope and h the inflection threshold, the minimum fraction of producers required for a substantial benefit. The dynamics reduce to a single equation for the producer fraction x : $x' = x(1-x)(W_C - W_D) = x(x-1)(\beta(x) - C)$, where $\beta(x)$ is the selection gradient and C the production cost. The equilibrium structure depends on C relative to the maximum of β and the marginal benefits Δb_0 and Δb_{n-1} , yielding up to two stable equilibria and possibly a stable interior equilibrium. Numerical integration was performed in Python (NumPy, SciPy). The model was also used to simulate interventions that raise the threshold from an initial value h_0 to a final value h^* , either abruptly or linearly over an interval of duration δ_t ; representative parameters were $n = 50$, $C = 0.01$, $s = 0.2$, with h ramping from 0.4 to 0.9.

The second model introduces spatial structure and finite population size. Cells occupy the nodes of a toroidal grid ($N = 30$, that is, $Z = 900$ nodes), and each interacts with all nodes within a diffusion range d , so group size grows with d . Payoffs are $P = b(j+1) - C$ for producers and $P = b(j)$ for defectors, with $b(j)$ the normalized sigmoid. In each update, a random neighbor y of node x is selected and their payoffs compared: under the deterministic rule x adopts the type of y if $P_y > P_x$, while under the stochastic rule replacement occurs with probability $\frac{P_y - P_x}{K}$, where K is the maximum possible payoff difference. The average fitness of each subpopulation, $W_{C(i)}$ and $W_{D(i)}$, is computed with a hypergeometric distribution to account for sampling without replacement, and the selection gradient follows Traulsen et al. (2006):

$$\beta(i) = \frac{i}{Z} \frac{Z-i}{Z} \tanh \left(\gamma \frac{W_{C(i)} - W_{D(i)}}{2} \right) \quad (3)$$

with selection intensity $\gamma = 1$. Simulations start from a population of producers into which a rectangular patch of defectors is inserted at the center. The model was implemented in Julia (Graphs.jl, Distributions.jl) and explored over $C \in [0.01, 0.09]$, $h \in [0.1, 0.9]$, $s \in \{5, 20, 100\}$, and $d \in \{1, \dots, 4\}$, for 1000 epochs under both replacement rules. The coexistence threshold was estimated by increasing the number of defectors in the patch until producers went extinct.

4. Key Findings

Well-mixed population. The sigmoid model reproduces a rich equilibrium structure. Depending on the cost relative to the selection gradient and marginal benefits, $x^* = 0$ or $x^* = 1$ may be the only stable state, or an interior equilibrium, stable or unstable, may exist and allow coexistence. Threshold interventions have a counterintuitive effect: during the ramp, the fraction of producers temporarily increases, because a higher threshold raises the marginal benefit of one more producer and improves producer fitness. If the intervention is abrupt (small δ_t), producers are pushed into the basin of $x^* = 0$ and go extinct; if it is gradual, or the final threshold is not too close to 1, producers survive and dominate. The outcome thus depends on the speed and magnitude of the threshold change, revealing a multistability regime: gradual interventions can paradoxically favor cooperators.

Spatially structured population. For initial producer fractions of 0.80, 0.60, and 0.40 the population fluctuates around a heterogeneous equilibrium, whereas at 0.07 producers disappear rapidly, revealing a threshold in the initial composition. Coexistence still occurred at 20%, while the first extinction was observed at about 9%, so the threshold lies close to 10%, lower than the 25% reported by Archetti (2013b); the discrepancy may stem from methodological differences or stochasticity, but the value was consistent across population sizes.

Effect of parameters. For gentle slopes ($s = 5$ and 20), coexistence regions in the (C, h) plane are broad, and heterogeneous equilibria persist even at high production costs, especially for h near 0.5. For steep slopes ($s = 100$), the benefit approximates a step function and the population converges to a defector-only state for almost all parameters, because producers in groups below the threshold have negative fitness. Larger diffusion ranges shrink the coexistence region, since defectors benefit from distant producers, weakening the local advantage of cooperation. Biologically, limited diffusion—as expected in real tumor microenvironments—favors coexistence, in agreement with the IGF-II experiments.

Stochastic effects and resilience. A population dominated by defectors can be invaded by cooperators: random fluctuations generate small producer clusters whose local neighborhoods grant them higher relative fitness, after which cooperators spread. This occurs under both replacement rules and implies that eliminating most cooperators does not guarantee a stable outcome.

Interventions in the spatial model. Interventions with $h^* = 0.5, 0.8$, and 0.9 lead to a new heterogeneous equilibrium with a higher producer fraction than before, whereas $h^* = 0.99$ causes an initial increase followed by a rapid collapse to a defector-only state, preceded by a decline in producer fitness W_C . An almost instantaneous intervention ($\delta_t = 1$) successfully reduces cooperators; intermediate durations ($\delta_t = 20$) produce mixed outcomes, sometimes leaving a producer fraction larger than the pre-intervention one; and long interventions ($\delta_t = 600$) allow recovery to a producer fraction close to 1. Slow, mild interventions may thus unintentionally strengthen cooperation, while fast, aggressive ones can drive producers to extinction but may not prevent later reinvasion.

5. Discussion and Limitations

The results have clinical relevance. Anti-angiogenic drugs such as bevacizumab (Avastin) interfere with diffusible factors that promote angiogenesis, yet their outcomes have been mixed (Amit et al., 2013). The simulations suggest an explanation: if the reduction of the public good is not drastic enough, producer fitness remains sufficient for coexistence and tumor growth is only slowed. More generally, interventions on the benefit threshold can either eliminate or promote cooperation depending on their speed and intensity, so treatment design should exploit, rather than ignore, the tumor’s evolutionary dynamics.

Several limitations temper these conclusions. The spatial model is two-dimensional, whereas tumors are three-dimensional; vertical gradients and competition in depth are not represented, although the framework can be extended. Cells are assumed to belong to one of two fixed types, while the production of diffusible factors may be plastic and environment-dependent. The models

consider only selection, ignoring mutation and epigenetic regulation; incorporating mutation into replicator dynamics (Duong & Han, 2020; Traulsen et al., 2006) and epigenetic mechanisms, as in the epiGame framework (Wang et al., 2017), are natural extensions. The replicator dynamics assume an infinite, well-mixed population; cell populations are large enough for the first assumption, but homogeneous mixing is far from a real tumor, although the spatial model partially addresses this. Finally, measuring tumor composition remains difficult: single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics (Rao et al., 2021) can identify cell types and their organization, but remain costly and are not routine. The toroidal grid also imposes a homogeneous degree distribution, which avoids edge effects and connectivity-driven inequalities (McAvoy et al., 2020) but does not represent real tissue architecture.

6. Conclusions and Future Work

This thesis shows that evolutionary game theory and public goods games offer a coherent framework for understanding cooperation in tumors; two published models were implemented and systematically explored. The main contributions are: (i) the reproduction and numerical exploration of the well-mixed and spatially structured models; (ii) an original analysis of therapeutic interventions in both settings, showing that their speed and intensity determine whether producers disappear or thrive; (iii) the identification of a coexistence threshold in the initial fraction of producers (about 10%) lower than previously reported (about 25%); and (iv) the demonstration that spatial structure promotes coexistence and grants resilience against interventions, including reinvasion from small clusters of cooperators. Treatments could therefore be designed to steer the tumor’s evolutionary dynamics, for example through gradual, moderate interventions that keep producers above the invasion threshold, rather than to maximize immediate cell death.

Future work includes extending the models to three dimensions, incorporating mutation and epigenetic dynamics, allowing plastic phenotypes, and coupling the models to patient-derived data through single-cell and spatial transcriptomics. Testing theoretically designed treatment schedules in experimental systems would be a crucial next step toward clinical translation.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Teoría de juegos evolutiva para el estudio del cáncer

T e s i s

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Matemático

PRESENTA

Rubalcava Cortés Javier Roberto.

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Natalia Bárbara Mantilla Beniers.

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2026.



Conclusions and Future Work

1. Datos del alumno

Rubalcava

Cortés

Javier Roberto

rubal820@ciencias.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Matemáticas

2. Datos del tutor

Dra.

Natalia Bárbara

Mantilla

Beniers

3. Datos del sinodal 1

Dr.

Pedro Eduardo

Miramontes

Vidal

4. Datos del sinodal 2

Dra.

Elisa

Domínguez

Hüttinger

5. Datos del sinodal 3

Dr.

Rafael

Peña

Miller

6. Datos del sinodal 4

Dr.

Josue Manik

Nava

Sedeño

7. Datos del trabajo escrito

Teoría de juegos evolutiva para el estudio del cáncer

75 p

2025

Índice

1. Introducción	1
2. Teoría de juegos	7
2.1. Teoría de juegos clásica	7
2.2. Acercamiento estático de la teoría evolutiva de juegos	15
2.3. Acercamiento dinámico	18
2.3.1. Dinámica del replicador	19
2.3.2. Análisis de la dinámica de algunos juegos	22
2.4. Juegos de bienes públicos.	24
2.4.1. Ejemplos de juegos de bienes públicos	26
3. Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas	29
3.1. Primeros acercamientos	30
3.2. Modelos basados en juegos de bienes públicos	30
3.2.1. Comportamiento asintótico del sistema	32
3.3. Modelo con distribución espacial	37
3.3.1. Existencia de equilibrios heterogéneos.	41
3.3.2. Intervenciones en modelos con estructura espacial	46
4. Discusión	51
A. Códigos	55
A.1. Código para simulaciones con dinámica del replicador	55
A.2. Código para simulaciones del modelo con estructura espacial	59
Bibliografía	73

Capítulo 1

Introducción

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por un crecimiento anormal y descontrolado de una población de células en el cuerpo, lo que puede llevar a la formación de tumores y la invasión de tejidos cercanos (Hanahan y Weinberg 2000). Puede afectar cualquier parte del cuerpo y puede presentarse en diferentes formas y grados de severidad. Sus causas incluyen factores genéticos, ambientales y de estilo de vida (Valdespino Gómez y Valdespino Castillo 2011), y su tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapias biológicas y otras dependiendo del tipo y el grado avance.

La heterogeneidad celular es una característica importante del cáncer en tanto que los tumores están compuestos por múltiples subpoblaciones de células con diferencias genéticas, epigenéticas y fenotípicas. Las diferentes subpoblaciones celulares dentro de un mismo tumor pueden tener distintas capacidades proliferativas, de invasión y metástasis, así como diferentes sensibilidades a los tratamientos (Lüönd et al. 2021). Esto dificulta el desarrollo de terapias efectivas, ya que células resistentes pueden sobrevivir y dar lugar a recaídas.

Un modelo relevante para entender el proceso de formación de un neoplasma utiliza la hipótesis de evolución clonal del cáncer (Nowell 1976). En ella se plantea que los cánceres inician a partir de una célula principal que, como resultado de daños a su material genético causados por factores externos y epigenéticos acumula diferentes mutaciones. Algunas de estas mutaciones pueden no conferir ventaja alguna y permanecer como cambios posiblemente pasajeros en la población celular, en un proceso conocido como *evolución neutral*. No obstante, otras mutaciones pueden conferirle a la célula la capacidad de reproducirse más rápidamente que las células normales. Este tipo de cambios se seleccionan positivamente y dan lugar a una dinámica de evolución darwiniana.

Además, ciertas presiones externas, como los tratamientos terapéuticos, pueden transformar mutaciones que eran inicialmente neutras en ventajosas, definiendo así la composición celular del tumor. A partir de la célula original se forma un linaje clonal que, aunque deriva de una misma célula principal, es heterogéneo por la acumulación continua de nuevas mutaciones al paso de las generaciones. Las presiones selectivas actúan de manera diferencial sobre ellas, conformando con ello una población (Valdespino Gómez y Valdespino Castillo 2011).

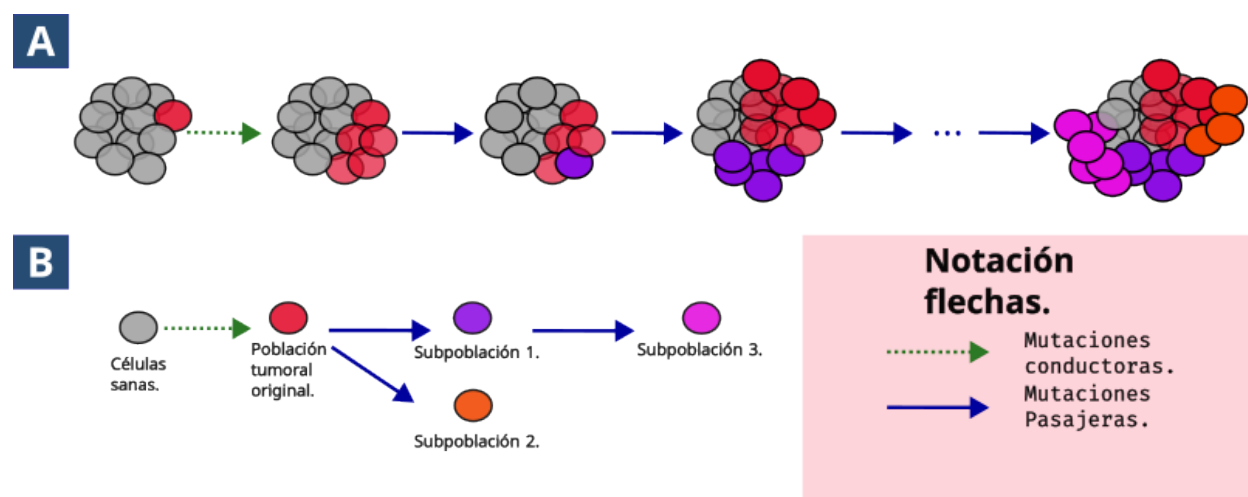


Figura 1 | Representación esquemática del proceso de evolución clonal en el cáncer. La figura ilustra cómo una célula original da lugar a un linaje clonal. Este linaje se diversifica a medida que surgen mutaciones y aparecen subpoblaciones celulares con características genéticas y fenotípicas distintas. El esquema destaca la heterogeneidad intratumoral y cómo las diferentes subpoblaciones pueden presentar capacidades variables de proliferación, invasión y resistencia a tratamientos, contribuyendo así a la complejidad en el desarrollo y la progresión del cáncer. La parte (A) ilustra el proceso de diversificación en la composición de la población a lo largo del tiempo, mientras que la parte (B) muestra cómo se ramifica la línea clonal inicial. Figura de autoría propia.

Se han identificado distintas interacciones ecológicas entre células cancerosas, como son depredación, parasitismo, mutualismo y comensalismo (Merlo et al. 2006), lo que justifica analizar la heterogeneidad tumoral desde la perspectiva de la dinámica de poblaciones, al tiempo que se considera el proceso evolutivo al que está sujeta la población. Algunos autores plantean que el desarrollo tumoral puede entenderse como una ruptura de la cooperatividad característica de la organización multicelular, argumentando que células cancerosas adoptan comportamientos no

Introducción

cooperativos (Archetti 2013a, Aktipis et al. 2015). Sin embargo, desde otra perspectiva se se plantea que la cooperación intratumoral es una interacción ecológica relevante (Axelrod et al. 2006) e incluso paradójicamente esencial para mantener dicha heterogeneidad. Esto último está respaldado por evidencia experimental que indica que en ciertos tipos de cáncer la cooperación intratumoral es crucial para la preservación y desarrollo del tumor (Cleary et al. 2014). Algunos trabajos recientes buscan integrar ambas perspectivas (Gatenby y Brown 2020) con el objetivo de desarrollar intervenciones terapéuticas que consideren esta dualidad ecológica en el comportamiento de las células cancerosas.

En este trabajo nos enfocaremos en estudiar la producción de factores difusibles como ejemplo de interacción intercelular cooperativa. Los factores difusibles son sustancias que se distribuyen a través del tejido tumoral y promueven la supervivencia y proliferación de las células cancerosas. Ejemplos de esto son los factores de crecimiento los, cuales estimulan la división de células cancerosas. Esto es fundamental en la progresión de un tumor: acelera su expansión clonal, la invasión de otros tejidos y la angiogénesis (Witsch et al. 2010).

Como resultado de la heterogeneidad intratumoral es posible que existan células neoplásicas que no produzcan factor difusible, de modo que obtendrían una ventaja evolutiva sobre las demás células de la población, al recibir los beneficios de los factores difusibles sin gastar recursos produciéndolos. Se esperaría que por esta asimetría eventualmente la población estuviera dominada por células que no producen factores difusibles, lo cual terminaría frenando el desarrollo del tumor¹. Por ello cabe preguntarse qué ventaja selectiva obtienen las células cuando cooperan en la producción de factores difusibles que permite que se preserve la heterogeneidad tumoral. En este trabajo, consideraremos que la preservación de células productoras dentro de la población implica una forma de cooperación a nivel intratumoral² y veremos las consecuencias que se derivan de esto.

Para analizar la emergencia de la cooperación entre seres vivos se han planteado distintos modelos matemáticos. En uno de los trabajos pioneros en este campo, se usó teoría de juegos no cooperativa para entender cómo emerge el altruismo como estrategia en el dilema del prisionero iterado (Axelrod 1980) . El campo ha avanzado de forma significativa y se han identificado distintos mecanismos que permiten la emergencia de interacciones cooperativas (Nowak 2006). La mayoría de estos mecanismos utiliza algún orden de preferencia entre individuos que supone que los organismos pueden recordar las interacciones pasadas. Este supuesto es perfectamente válido si queremos entender a organismos complejos como animales, pero en el caso de células cancerosas no es claro que tenga mucho sentido.

¹Este fenómeno, en economía, se conoce como "tragedia de los comunes". (Hardin 1968).

²Esta caracterización puede ser problemática, pero ese debate está fuera de el alcance de este trabajo.

La relevancia biológica de utilizar modelos de juegos de bienes públicos para estudiar la producción de factores difusibles se ha visto respaldada por estudios experimentales. En particular, Archetti y colaboradores (Archetti et al. 2015) analizaron experimentalmente las dinámicas cooperativas en poblaciones celulares utilizando cultivos de células de cáncer neuroendócrino pancreático (insulinoma) que producen un factor de crecimiento similar a la insulina IGF-II. En sus experimentos observaron que las células que no producen IGF-II crecen lentamente en cultivos puros. En contraste, en cultivos mixtos con células productoras, estas células no productoras adquieren una ventaja proliferativa sobre células productoras, ya que aprovechan el IGF-II producido por sus vecinas sin asumir el costo energético de su producción. Esto genera una dinámica similar al dilema de bienes públicos en la teoría de juegos evolutiva, con un resultado conocido como la 'tragedia de los comunes'. No obstante, a diferencia de lo esperado, Archetti y sus colaboradores mostraron que las células productoras no desaparecen completamente de la población debido a que la dinámica del IGF-II se comporta como un bien público no lineal. Esta no linealidad produce una selección dependiente de la frecuencia con que están presentes las productoras que permite la coexistencia estable de ambos tipos celulares a ciertas concentraciones intermedias de factores difusibles externos (Figura 2a, 2b). Por otro lado, cuando la concentración de factores difusibles externos de IGF-II es muy alta, las células productoras disminuyen notablemente, debido a la ventaja que las células no productoras obtienen del factor difusible externo disponible.

Estos resultados experimentales no sólo validan la relevancia biológica del marco teórico propuesto por la teoría evolutiva de juegos, sino que también proporcionan una clara motivación para profundizar en el análisis de los modelos específicos propuestos por Archetti y colaboradores en (Archetti 2013b, 2013a). De este modo, el presente trabajo tiene como objetivo central investigar bajo qué condiciones persiste la cooperación intratumoral en la producción de factores difusibles, y cómo afecta dicha cooperación a la dinámica evolutiva y a la respuesta frente a tratamientos que alteran la producción de estos factores en poblaciones de células cancerosas.

Por tanto en esta tesis se analizará, mediante modelos de teoría evolutiva de juegos, las condiciones que favorecen o limitan la cooperación intratumoral relacionada con la producción de factores difusibles.

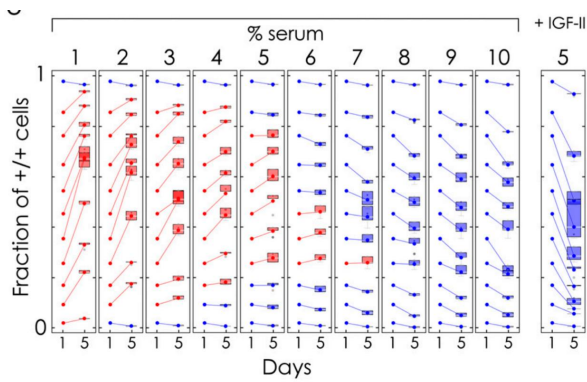
Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Implementar numéricamente modelos de juegos de bienes públicos ya publicados para estudiar la dinámica de la producción de factores difusibles en poblaciones tumorales.
- Evaluar cómo diferentes condiciones iniciales y parámetros, tales como el costo de producción, rango de difusión, estructura espacial y forma particular de las funciones de beneficio afectan la dinámica poblacional.

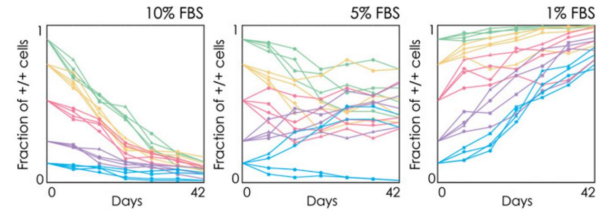
Introducción

- Analizar numéricamente el efecto de intervenciones terapéuticas mediante modificaciones a parámetros de la función de costo, determinando bajo qué condiciones se mantiene o elimina a los productores.
- Analizar las condiciones específicas bajo las cuales emergen equilibrios heterogéneos y cómo estos equilibrios influyen en la resistencia al tratamiento.

Para lograr esto, en el capítulo 2 se introducen los conceptos fundamentales de la teoría evolutiva de juegos, la dinámica del replicador y los juegos de bienes públicos. A continuación, el capítulo 3 se presentan e implementan numéricamente los modelos basados en juegos de bienes públicos que utilizaremos, y se realiza un análisis original sobre el efecto de intervenciones terapéuticas en estos modelos. Finalmente, en el capítulo 4 se discuten los resultados obtenidos, destacándose sus implicaciones biológicas y sus potenciales aplicaciones a tratamientos anticancerígenos.



(a) Cambios de la concentración de células productoras, denotados en esta figura como (+/+), después de 5 días con distintas concentraciones de (**FBS**).



(b) Fracción de productores a lo largo de 42 días con distintas concentraciones de (**FBS**) y fracciones iniciales de productores.

Figura 2 | Evidencia experimental de dinámicas evolutivas en poblaciones celulares sometidas a distintas concentraciones de bien público. (**FBS**). Figuras tomadas de (Archetti et al. 2015) .

Capítulo 2

Teoría de juegos

En el primer capítulo de este trabajo discutimos la importancia de las interacciones celulares y la cooperación intratumoral, destacando cómo estas pueden influir en la progresión del cáncer y en la preservación de la heterogeneidad de las poblaciones celulares. Para profundizar en estos fenómenos, desde una perspectiva matemática es esencial contar con herramientas que permitan modelar las dinámicas de cooperación y competencia en una población sometida a selección natural.

El objetivo de este segundo capítulo es establecer los fundamentos teóricos necesarios para el estudio de estas interacciones, introduciendo los conceptos básicos de la teoría de juegos no cooperativos y su extensión evolutiva. Este enfoque nos proporcionará un marco para modelar y estudiar cómo las estrategias adoptadas por las células afectan la dinámica general de la población, y permitirá sentar las bases para analizar situaciones específicas en capítulos posteriores.

Para lograr este objetivo, comenzaremos presentando la teoría de juegos clásica y sus supuestos fundamentales. Posteriormente, abordaremos los dos enfoques de la teoría de juegos evolutiva, el estático y el dinámico, que nos ayudarán a entender cómo emergen y se mantienen ciertas estrategias dentro de una población en evolución. Finalmente, introduciremos los juegos de bienes públicos, una herramienta clave para modelar la cooperación en grupos y entender bajo qué condiciones es posible que dicha cooperación persista.

2.1. Teoría de juegos clásica

Entendemos como *juego* una interacción entre individuos, mismos que tienen a su disposición distintas estrategias. Las estrategias que siguen los jugadores participantes determinan el beneficio

o ganancia que obtendrá cada uno de ellos como resultado de su interacción, de modo que podemos modelar situaciones donde los individuos tienen distintas opciones de acción e incentivos particulares para decidir entre ellas.

En la teoría de juegos clásica se hacen los siguientes supuestos:

1. Los jugadores son **racionales**. En este contexto significa que todos buscan maximizar sus ganancias individuales y hacen las inferencias necesarias para lograr este objetivo.
2. Los jugadores tienen conocimiento "completo". Es decir, conocen las reglas del juego, las estrategias disponibles y beneficios derivados para los demás jugadores.

Definición 2.1.1 (Juego no cooperativo.): En un juego *no cooperativo* se toman decisiones de manera individual y autónoma, sin formar coaliciones o acuerdos vinculantes con otros jugadores. Cada jugador persigue su propio interés y toma decisiones estratégicas basadas en sus propias preferencias y en las posibles decisiones de los demás jugadores.

En este trabajo solamente trataremos juegos no cooperativos. Existen distintas formas de representar matemáticamente un juego no cooperativo, aquí utilizaremos la siguiente:

Definición 2.1.2 (Forma normal de un juego): Un **juego en forma normal** está determinado por la triada $\Gamma = (I, \mathbf{S}, \mathbf{u})$ que consta de:

- El **conjunto de jugadores** I , que es un subconjunto finito de $\mathbb{N}$ donde cada elemento representa a un individuo o jugador.
- La colección de subconjuntos: $\mathbf{S} = \{S_i\}_{i \in I}$ donde cada jugador $i \in I$ tiene asociado un **conjunto de estrategias** $S_i \subseteq \mathbb{N}$.
- Una colección de funciones $\mathbf{u} = \{u_i\}_{i \in I}$, tales que cada jugador $i \in I$ tiene su respectiva **función de utilidad** $u_i : \prod_{i \in I} S_i \mapsto \mathbb{R}$. Cada que ocurre una interacción, los participantes deciden la estrategia que van a utilizar, lo que determina el **perfil de estrategia** de la interacción, representado como un vector $\vec{s} \in \prod_{i \in I} S_i$. Por su parte, $u_i(\vec{s})$ serán las ganancias o pérdidas del i -ésimo jugador en esa interacción.

Observación 2.1.1: Usualmente el conjunto de estrategias del i i-ésimo individuo se representa como un conjunto de números naturales. No obstante, en juegos específicos, como piedra, papel o tijera, utilizaremos una notación más intuitiva, denotando las estrategias como R, P, S (rock, paper, scissors) para facilitar la lectura.

Teoría de juegos

Bajo esta primera definición de juego no cooperativo, los jugadores sólo pueden seleccionar un elemento de su conjunto de estrategias y utilizarla en cada una de sus interacciones por el resto del juego. Podemos representar el uso de una sola estrategia por medio de un vector con la siguiente definición:

Definición 2.1.3 (Estrategia pura): Para cada jugador $i \in I$ y cada una de sus estrategias $j \in S_i$ le definimos el vector $e_i^j \in \mathbb{R}^{m_i}$ con $m_i = |S_i|$, cuya j -ésima entrada es 1 mientras que el resto de sus entradas son 0. Este vector sera conocido como la j -ésima *estrategia pura* del jugador i .

Al considerar únicamente estrategias puras, se limita el rango de interacciones que pueden ser representadas en los juegos. Para superar esta limitación, es necesario permitir que los jugadores puedan asignar un "orden" o una prioridad a sus estrategias, de modo que elijan una estrategia basándose en sus preferencias y las condiciones de la interacción.

Definición 2.1.4 (Estrategia mixta.): Para cada jugador $i \in I$ definimos el i -ésimo **complejo simplicial unitario** como: $\Delta_i = \{x \in \mathbb{R}^{m_i} : \sum_{h=1}^{m_i} x_h = 1\}$ con $m_i = |S_i|$. Los elementos de este conjunto serán llamados **estrategias mixtas**. La j -ésima entrada del vector representa la probabilidad de que en una interacción el i -ésimo jugador seleccione la j -ésima estrategia de su conjunto. Es decir, $\hat{x}_i \in \Delta_i$ es una distribución de probabilidad sobre el conjunto de estrategias S_i .

Observación 2.1.2: Las estrategias puras son un caso particular de estrategia mixta para una distribución de probabilidad degenerada, en la que una estrategia es segura y las demás nunca ocurren.

Definición 2.1.5 (Utilidad media de una estrategia mixta.): En juegos de dos jugadores podemos definimos la **utilidad media** del i -ésimo jugador como la función $\mathbf{W}_i$ que a cada par de estrategias mixtas de los jugadores le asigna la utilidad esperada:

$$\mathbf{W}_i(\hat{x}, \hat{y}) = \sum_{r=1}^{m_i} x_r \sum_{s=1}^{m_j} y_s \cdot u_i(r, s) \quad \text{donde} \quad (\hat{x}, \hat{y}) \in \Delta_i \times \Delta_j \quad (1)$$

En juegos de dos jugadores, donde los conjuntos de estrategias tienen m_1 y m_2 elementos respectivamente, podemos definir dos matrices, A y B con dimensiones $m_1 \times m_2$ y $m_2 \times m_1$ de la siguiente forma:

$$A_{j,k} = u_1(j, k) \quad B_{j,k} = u_2(j, k) \quad \text{donde} \quad (j, k) \in S_1 \times S_2. \quad (2)$$

De este modo podemos describir el juego como $\Gamma = (I, N, A, B)$. En este caso, la utilidad media de cada jugador se puede expresar de la siguiente forma:

$$\mathbf{W}_1(\hat{x}, \hat{y}) = \hat{x} \cdot A\hat{y}, \quad \mathbf{W}_2(\hat{x}, \hat{y}) = \hat{y} \cdot B\hat{x} \quad \text{donde} \quad (\hat{x}, \hat{y}) \in \Delta_1 \times \Delta_2 \quad (3)$$

A su vez, esto nos permite notar fácilmente que ambas funciones son bilineales.

Definición 2.1.6 (Juegos simétricos.): Si $\Gamma = (I, N, A, B)$ es un juego de dos jugadores con los mismos conjuntos de estrategias para ambos jugadores y las matrices de utilidad satisfacen $A = B^\top$ decimos que Γ es un juego **simétrico**.

A continuación presentaremos algunos ejemplos clásicos de juegos simétricos.

Ejemplo (Dilema del prisionero): Es el ejemplo más conocido de un juego simétrico de dos jugadores; cada uno puede decidir entre cooperar y traicionar.

- Si ambos traicionan, entonces reciben una penalización p .
- Si ambos cooperan, entonces reciben una penalización r , menor a p .
- Si uno decide cooperar y el otro traiciona, entonces el cooperador recibe una penalización extra, s , y el traidor una penalización menor, t .

Para garantizar que se cumplan las condiciones del dilema del prisionero, las utilidades deben satisfacer la siguiente desigualdad: $t > r > p > s$. Definimos el juego en su forma normal de la siguiente forma: $\Gamma_{PD} = (I, S, \{u_1, u_2\})$. El conjunto de jugadores es $I = \{1, 2\}$, mientras que el conjunto de estrategias es $S = \{C, D\}$ para facilitar la lectura. Las funciones de utilidad de cada jugador se definen de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} u_1(C, C) &= r & u_2(C, C) &= r \\ u_1(C, D) &= s & u_2(C, D) &= t \\ u_1(D, C) &= t & u_2(D, C) &= s \\ u_1(D, D) &= p & u_2(D, D) &= p \end{aligned} \quad (4)$$

Como S es finito, podemos representar las utilidades por medio de matrices

$$A = \begin{pmatrix} r & s \\ t & p \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} r & t \\ s & p \end{pmatrix} \quad (5)$$

Ejemplo (Juego de piedra, papel o tijera.): Este juego es un clásico en el que dos jugadores eligen simultáneamente una de tres posibles señas que representan piedra, papel o tijera. Cada una de estas señas tiene una relación con las otras dos con que triunfa, otra en la que

empata y una en la que pierde: la piedra aplasta a las tijeras, las tijeras cortan el papel y el papel envuelve a la piedra. Si ambos jugadores eligen la misma seña, el juego resulta en un empate.

Esto ejemplifica un juego de dos jugadores que tienen tres estrategias disponibles. Definimos directamente las matrices de utilidad asociadas con este juego:

$$A = \begin{pmatrix} 0 & -1 & 1 \\ 1 & 0 & -1 \\ -1 & 1 & 0 \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} 0 & 1 & -1 \\ -1 & 0 & 1 \\ 1 & -1 & 0 \end{pmatrix} \quad (6)$$

Ejemplo (Juego de la paloma): El juego de la paloma, conocido en inglés como "snowdrift game" o "game of chicken" ilustra un dilema en la toma de decisiones en situaciones de conflicto directo. Una forma de enunciarlo es la siguiente: dos conductores se dirigen uno hacia el otro en una carretera estrecha. Cada uno tiene dos opciones: desviarse o seguir adelante. Si ambos se desvían, supondremos que evitan el choque pero sufren una pérdida de prestigio (si desviarse los saca de la carretera, es pérdida material). Si uno se desvía y el otro no, el que se desvía es visto como cobarde (la "paloma") y el otro obtiene la recompensa más alta del juego. Si ninguno se desvía, ambos chocan, resultando en la peor consecuencia posible para ambos. Llamamos $V > 0$ a la ganancia que obtiene un conductor si decide no desviarse, mientras que el otro sí lo hace; es decir, la recompensa por mantener unilateralmente el curso del conflicto. Por su parte, la penalización por chocar se modela con un costo $C > 0$, de forma que las matrices de utilidad tienen la siguiente forma:

$$A = \begin{pmatrix} \frac{V-C}{2} & V \\ 0 & \frac{V}{2} \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} \frac{V-C}{2} & 0 \\ V & \frac{V}{2} \end{pmatrix} \quad (7)$$

Es fácil ver que en los tres ejemplos se tiene que $B = A^T$. Como mencionamos previamente, suponemos que los individuos que participan en estas interacciones son racionales, en el sentido de que buscan maximizar su utilidad y tienen información "completa", en tanto saben cuáles son las estrategias y utilidades de los demás jugadores. Esto nos invita a considerar la posibilidad de establecer un orden entre las estrategias disponibles para cada jugador. Ahora bien, como la utilidad depende de la estrategia que los demás jugadores elijan, esta tarea no es trivial. A continuación introducimos la relación de dominancia entre las estrategias de un jugador, para posteriormente introducir el concepto de *equilibrio de Nash*.

Definición 2.1.7 (Dominancia débil): Considérese un juego de dos jugadores Γ . Dadas dos estrategias mixtas $\hat{x}, \hat{y} \in \Delta_i$ decimos que $\hat{y}$ **domina débilmente** a $\hat{x}$ si para toda estrategia mixta del otro jugador $\hat{z} \in \Delta_j$ se satisface la siguiente desigualdad:

$$W_i(\hat{y}, \hat{z}) \geq W_i(\hat{x}, \hat{z}) \quad (8)$$

Es decir, $\hat{y}$ domina a $\hat{x}$ si y solo si $\hat{y}$ le garantiza al i -ésimo jugador una utilidad media mayor o igual, sin importar la estrategia que el otro jugador utilice. Si la desigualdad es estricta decimos que y_i **domina estrictamente** a x_i .

La dominancia entre estrategias mixtas sólo nos permite establecer un orden entre las estrategias mixtas de cada jugador. Usando esta relación de orden se puede realizar un proceso de refinamiento donde se eliminan del conjunto de estrategias mixtas aquellas que son estrictamente dominadas. Este proceso y las relaciones de orden que se establecen a partir de él no se usarán en este trabajo, pero pueden consultarse en (Weibull 1997).

Ejemplo: En el dilema del prisionero, para ambos jugadores la estrategia mixta degenerada $\hat{y} = (0, 1)$ domina estrictamente a la estrategia mixta degenerada $\hat{x} = (1, 0)$. Basta con considerar una estrategia mixta $\hat{z} = (z_1, z_2) \in \Delta_i$, entonces

$$\begin{aligned} \mathbf{W}_1(\hat{x}, \hat{z}) &= (1)(rz_1 + sz_2) + (0)(tz_1 + pz_2) \\ &= (rz_1 + sz_2) \end{aligned} \quad (9)$$

Por otro lado para $\hat{y}$ tenemos que

$$\begin{aligned} \mathbf{W}_1(\hat{y}, \hat{z}) &= (0)(rz_1 + sz_2) + (1)(tz_1 + pz_2) \\ &= (tz_1 + pz_2) \end{aligned} \quad (10)$$

Como $tz_1 > rz_1$ y $pz_2 > sz_2$ entonces, $tz_1 + pz_2 > rz_1 + sz_2$. Recordemos que las entradas de la matriz satisfacen $t > r > p > s$ por lo que $\mathbf{W}_1(\hat{y}, \hat{z}) > \mathbf{W}_1(\hat{x}, \hat{z})$. La misma desigualdad se obtiene para $i = 2$. Esto nos indica que para cada uno de los jugadores la mejor estrategia que pueden utilizar para maximizar su utilidades es traicionar.

La dominancia entre estrategias solo nos dice qué estrategia es mejor que otra dentro del conjunto de estrategias mixtas de cada jugador, pero si sabemos que el otro jugador utilizará una estrategia específica, será posible buscar la estrategia que maximiza nuestra utilidad.

Para construir los equilibrios de Nash necesitamos definir la correspondencia de *mejor respuesta* a una estrategia dada.

Definición 2.1.8 (Mejor respuesta.): Sea Γ un juego de dos jugadores. Para cada jugador $i \in I$ definimos la i -ésima **mejor respuesta** como la correspondencia que a cada estrategia mixta $\hat{y} \in \Delta_j$ del otro jugador asigna un subconjunto de Δ_i definido de la siguiente forma:

$$\text{MR}_i(\hat{y}) = \arg \max_{\hat{x} \in \Delta_i} \mathbf{W}_i(\hat{x}, \hat{y}) \subseteq \Delta_i \quad (11)$$

Como el mapeo $f : \hat{x} \rightarrow W_i(\hat{x}, \hat{y})$ es continuo y Δ_i es compacto el teorema de Weierstrass garantiza que la función f alcanza sus extremos absolutos en Δ_i , por lo que el conjunto $\text{MR}(\hat{y})$ no será vacío.

Observación 2.1.3: Una estrategia pura que es mejor respuesta a una estrategia mixta $\hat{y}$ no puede ser dominada estrictamente por ninguna otra estrategia. En (Pearce 1984) se demuestra que en juegos de dos jugadores el enunciado converso es cierto: si una estrategia pura no es dominada estrictamente por ninguna otra, entonces existe una estrategia mixta que es *mejor respuesta* a alguna estrategia mixta.

Definición 2.1.9 (Equilibrio de Nash): En un juego de dos jugadores Γ , decimos que una pareja $(\hat{x}, \hat{y}) \in \Delta_1 \times \Delta_2$ es un **equilibrio de Nash** sii $\hat{x} \in \text{MR}_1(\hat{y})$ $\hat{y} \in \text{MR}_2(\hat{x})$. Denotamos como $\Theta^{NE} \subset \Delta_1 \times \Delta_2$ al conjunto de equilibrios de Nash de Γ .

Podemos describir de forma intuitiva al equilibrio de Nash como una pareja de estrategias mixtas para la cual ninguno de los jugadores tiene incentivo para cambiar su estrategia. Si $\hat{x}$ es un perfil de estrategia mixta que maximiza la utilidad del primer jugador, entonces un cambio unilateral de estrategia del primer jugador le daría una menor utilidad media.

Definición 2.1.10 (Equilibrio de Nash simétrico): En juegos simétricos existen casos donde un equilibrio de Nash mixto $(\hat{x}, \hat{y}) \in \Theta^{NE}$ está conformado por las mismas estrategias para uno y otro jugador ($\hat{x} = \hat{y}$). En este caso diremos que es un **Equilibrio de Nash simétrico**.

Observación 2.1.4: Es importante notar que en los juegos simétricos no todo equilibrio de Nash es simétrico. Por ejemplo, en el caso del juego de la paloma, si $\hat{x} = (1, 0)$ y $\hat{y} = (0, 1)$, entonces tanto $(\hat{x}, \hat{y})$ como $(\hat{y}, \hat{x})$ son equilibrios de Nash, pero $\hat{x} \neq \hat{y}$.

A continuación expondremos algunas propiedades del conjunto Θ^{NE} .

Proposición 2.1.1: El conjunto Θ^{NE} es una unión finita de conjuntos cerrados, conexos y ajenos por pares.

En 1951, John Forbes Nash demostró la existencia de al menos un equilibrio de Nash (mixto) en cualquier juego finito. Para ello, se basó en las definiciones y propiedades de Θ^{NE} enunciadas en la proposición previa. Su demostración se fundamenta en el teorema del punto fijo de Brouwer, el cual establece que toda función continua que mapea un conjunto convexo, compacto y no vacío en sí mismo tiene al menos un punto fijo. Es decir, existe al menos un punto en el dominio que se mantiene invariante bajo la aplicación de la función. Nash utilizó este resultado para construir una transformación en el espacio de estrategias mixtas de los jugadores, donde la existencia de puntos fijos garantiza la presencia de equilibrios de Nash.

Teorema 2.1.1 (Teorema de Nash.): Si Γ es un juego finito, entonces $\Theta^{NE} \neq \emptyset$. Es decir, todo juego finito tiene una estrategia mixta que es equilibrio de Nash.

La demostración de este resultado forma parte del artículo (Nash 1951) por el cual le dieron el premio Nobel de Economía a John Nash en 1994. Algunos ejemplos de equilibrios de Nash en los juegos mencionados previamente son:

Proposición 2.1.2: El juego de piedra, papel o tijera tiene un solo equilibrio simétrico de Nash, $\hat{x} = (\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3})$.

Demostración: Sea $\hat{x} = (\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3})$. Notamos que para $\hat{y} = (y_1, y_2, y_3)$ se tiene que:

$$\begin{aligned} \mathbf{W}_1(\hat{y}, \hat{x}) &= (y_1, y_2, y_3) \cdot \left(\begin{pmatrix} 0 & -1 & 1 \\ 1 & 0 & -1 \\ -1 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{3} \\ \frac{1}{3} \\ \frac{1}{3} \end{pmatrix} \right) \\ &= (y_1, y_2, y_3) \cdot \left(-\frac{1}{3} + \frac{1}{3}, -\frac{1}{3} + \frac{1}{3}, -\frac{1}{3} + \frac{1}{3} \right) \\ &= (y_1)(0) + (y_2)(0) + (y_3)(0) \\ &= 0 \end{aligned} \tag{12}$$

En particular, $\mathbf{W}_1(\hat{y}, \hat{x}) = \mathbf{W}_1(\hat{x}, \hat{x})$ por lo que $\hat{x} \in \text{MR}_1(\hat{x})$. Análogamente se tiene que $\hat{x} \in \text{MR}_2(\hat{x})$, por lo que $(\hat{x}, \hat{x})$ es un equilibrio de Nash simétrico del juego de piedra, papel o tijera.

■

El concepto de equilibrio de Nash presenta diferentes limitaciones. La primera es que el conjunto Θ^{NE} no siempre tiene cardinalidad 1. Incluso puede ocurrir que sea un conjunto infinito. También pueden darse situaciones donde un equilibrio de Nash sea contraintuitivo. Una discusión mas extensa sobre los problemas matemáticos del equilibrio de Nash se puede encontrar en (Heap y Varoufakis 2004). Por el lado de modelado biológico, el equilibrio de Nash tiene la limitación de basarse en la racionalidad de los jugadores. Esto supone que cada jugador conoce todas las estrategias del otro, junto con sus incentivos. Esto no ocurre en interacciones entre, por ejemplo, células cancerosas. Una discusión extensa al respecto se puede encontrar en (Risse 2000).

2.2. Acercamiento estático de la teoría evolutiva de juegos

El análisis de estabilidad en una población es un componente esencial en la teoría evolutiva de juegos. Supongamos que una población está compuesta por individuos que utilizan estrategias particulares, y que estos individuos son seleccionados de manera aleatoria para interactuar en pares. Cada interacción arroja una utilidad en función de la combinación de las estrategias del individuo y de su oponente.

En este contexto, es fundamental estudiar si una estrategia puede mantenerse estable en una población cuando se introduce un grupo de individuos con una estrategia distinta. Si todos los individuos de la población preexistente emplean la misma estrategia y una fracción de invasores tiene una estrategia diferente, el resultado de las interacciones entre nativos e invasores determinará si la estrategia original sigue predominando o es reemplazada.

Históricamente, el primer concepto que se consideró para modelar esta propiedad fue el equilibrio de Nash, ya que este concepto identifica configuraciones de estrategias en las que ningún jugador tiene un incentivo para desviarse de su elección, bajo el supuesto de que las estrategias de los demás permanecen fijas. Esto hace que el equilibrio de Nash sea un punto de referencia natural para evaluar la estabilidad de una estrategia en contextos donde los jugadores actúan de manera racional. Sin embargo, como se comentó en la sección anterior, el equilibrio de Nash presenta limitaciones que lo hacen incompatible con el análisis de poblaciones. Para ilustrar una de estas limitantes consideramos el juego simétrico que tiene asociada la siguiente matriz de pago:

$$A = \begin{pmatrix} 2 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \quad (13)$$

Es fácil notar que (e^2, e^2) es un equilibrio de Nash del juego, pero si el primer jugador se desvía a la estrategia e^1 , entonces recibe la misma utilidad promedio:

$$\mathbf{W}_1(e^2, e^2) = e^2 \cdot Ae^2 = 1, \quad \mathbf{W}_1(e^1, e^2) = e^1 \cdot Ae^2 = 1. \quad (14)$$

Consideremos una población donde todos los individuos utilizan la estrategia e^2 , a la que llega un grupo de individuos que utilizan la estrategia e^1 . Las interacciones entre "nativos" e "invasores" tendrán la misma utilidad media que las interacciones entre pares de nativos, mientras que las interacciones entre parejas de invasores tendrán una utilidad media igual a 2. Como resultado, la subpoblación invasora tendrá una mayor aptitud, lo que le permitirá remplazar a la subpoblación original.

Para evaluar esta capacidad de resistencia a una invasión, introducimos el concepto de *estrategia evolutivamente estable* (ESS), un refinamiento del equilibrio de Nash (Smith 1976). Este concepto es crucial para entender las condiciones bajo las cuales una estrategia puede mantenerse y resistir la competencia de otras dentro de una población.

Las siguientes definiciones se tomaron de (Weibull 1997). Es importante mencionar que a partir de aquí consideraremos exclusivamente juegos simétricos de dos jugadores, de modo que $\Delta := \Delta_1 = \Delta_2$. La definición original de ESS planteada en (Smith 1976) es la siguiente.

Definición 2.2.1: Una estrategia mixta $\hat{x} \in \Delta$ es **evolutivamente estable (ESS)** si cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Para toda $\hat{y} \in \Delta$ se cumple que $\mathbf{W} \hat{x}, \hat{x} > \mathbf{W} \hat{y}, \hat{x}$
- Para $\hat{y} \in \Delta \setminus \{\hat{x}\}$ la igualdad $\mathbf{W} \hat{x}, \hat{x} = \mathbf{W} \hat{x}, \hat{y}$ implica $\mathbf{W}(\hat{x}, \hat{y}) > \mathbf{W} \hat{y}, \hat{y}$

Observación 2.2.1: Si $\hat{x} \in \Delta$ es una estrategia mixta que es ESS entonces $(\hat{x}, \hat{x})$ es un equilibrio de Nash. La primera condición implica que para toda estrategia mixta $\hat{y} \in \Delta$, $\mathbf{W}(\hat{x}, \hat{x}) \geq \mathbf{W}(\hat{y}, \hat{x})$, para el primer jugador la estrategia $\hat{x}$ satisface que $\hat{x} \in \text{MR}_1(\hat{x})$ y para el segundo jugador $\hat{x} \in \text{MR}_2(\hat{x})$. Mientras que la segunda condición garantiza que si $\mathbf{W} \hat{x}, \hat{x} = \mathbf{W} \hat{x}, \hat{y}$ entonces $\mathbf{W}(\hat{x}, \hat{y}) > \mathbf{W} \hat{y}, \hat{y}$ lo asegura que $\hat{x}$ sea mejor respuesta a si misma para ambos jugadores.

Usamos este criterio para analizar una población que tiene interacciones cuyos incentivos están dados por el dilema del prisionero.

Proposición 2.2.1: En el dilema del prisionero, la única estrategia que es **ESS** es la estrategia mixta degenerada $\hat{x} = e^2$, asociada a la estrategia pura "traicionar".

Demostración: Sea $\hat{y} \in \Delta$ una estrategia mixta cualquiera. Si $\hat{w} \in \Delta \setminus \{\hat{x}\}$, entonces:

$$\begin{aligned} \mathbf{W}_1 \hat{w}, \hat{y} &= (w_1)(ry_1 + sy_2) + (w_2)(ty_1 + py_2). \\ \text{Por su parte,} \\ \mathbf{W}_1(e^2, \hat{y}) &= (0)(ry_1 + sy_2) + (1)(ty_1 + py_2) \\ &= (1)(ty_1 + py_2). \end{aligned} \tag{15}$$

Como $t > r > p > s$, tenemos que: $(ty_1 + py_2) > (ry_1 + sy_2)$ de donde, considerando que $w_1, w_2 \geq 0$,

$$\begin{aligned} \mathbf{W}_1(\hat{w}, \hat{y}) &= (w_1)(ry_1 + sy_2) + (w_2)(ty_1 + py_2) \\ &< (w_1)(ty_1 + py_2) + (w_2)(ty_1 + py_2) \\ &= (w_1 + w_2)(ty_1 + py_2) \\ &= (1)(ty_1 + py_2) \\ &= \mathbf{W}_1(e^2, \hat{y}). \end{aligned} \tag{16}$$

Concluimos que $\mathbf{W}_1(\hat{w}, \hat{y}) < \mathbf{W}_1(e^2, \hat{y})$. Es decir, $\text{MR}_1(\hat{y}) = \{e^2\}$. Como $\text{MR}_1(e^2) = \{e^2\}$ y $\text{MR}_2(e^2) = \{e^2\}$ entonces (e^2, e^2) es el único equilibrio **simétrico de Nash** del juego, y $\hat{x}$ es la única estrategia mixta que es **ESS**. ■

Obsérvese que en el caso del dilema del prisionero la utilidad media de dos jugadores que cooperan, $\mathbf{W}(e^1, e^1)$, es mayor a la utilidad media cuando ambos traicionan. El criterio de estabilidad evolutiva nos lleva a la conclusión de que no es posible que una población conformada por cooperadores sea resistente a invasiones. Además, existen juegos en los cuales no hay estrategias evolutivamente estables, como es el caso del juego de piedra, papel y tijera. La estabilidad evolutiva no explica cómo es que una población llegó al punto en que es dominada por una sola estrategia. Sólo describe que una vez que se alcanza este estado, la población se mantendrá así a pesar de que se jueguen otras estrategias. Para hablar de como ocurre, o no, la invasión de una estrategia nueva en una población introduciremos un componente dinámico en la teoría evolutiva de juegos.

2.3. Acercamiento dinámico

Como mencionamos en la introducción de esta tesis queremos entender la dinámica de una población en la que representamos los rasgos fenotípicos de interés como estrategias de un juego y la utilidad de las interacciones determina la aptitud de cada individuo. Queremos analizar la dinámica de la población en su conjunto y las condiciones que causan que cada grupo dentro de la población se extinga o persista. Para hacerlo necesitamos considerar una perspectiva diferente. En lugar de analizar las estrategias individualmente para determinar alguna forma de estabilidad, como se hace con el equilibrio de Nash y con el criterio de estabilidad evolutiva, consideramos una población en la que hay k estrategias puras entre las que cada individuo puede elegir. Suponemos que la población es muy grande y que la descendencia que cada individuo produce es proporcional a su aptitud, la cual estará determinada por la utilidad que le reporta su estrategia.

Para describir la composición de la población, utilizamos un vector $\vec{a} = (x_1, x_2, \dots, x_k) \in \Delta^k$ donde la i -ésima entrada del vector es la fracción de individuos que utilizan la i -ésima estrategia. Introduciremos un mecanismo de selección entre los individuos de la población al tomar como el desempeño de cada una de las subpoblaciones en función de su estrategia, la de los otros individuos y en general de la composición de la población en su conjunto.

Anteriormente para definir los criterios de estabilidad estática (Equilibrio de Nash y **ESS**) se introdujo la función de **utilidad media** de cada jugador, la cual tomaba como argumentos su estrategia mixta y la del otro individuo, y hacía una suma ponderada. Cada coeficiente era la probabilidad de que el otro jugador utilizara cada una de las estrategias mixtas. En este caso, estamos considerando una población donde los individuos interactúan uno a uno (por pares) y reciben la utilidad según la interacción. Si tomamos un individuo que exprese únicamente la i -ésima estrategia, entonces la probabilidad de que interactúe con un individuo que exprese la j -ésima estrategia será igual a a_j . Por tanto, si calculamos la utilidad media que tendrán los individuos que expresen la i -ésima estrategia tomando en cuenta al resto de la población tendremos que $\mathcal{W}_i = \sum_{j=1}^k a_j \cdot u(i, j)$. Este valor será la **utilidad media asociada a la i -ésima estrategia**.

Observación 2.3.1: Cuando suponemos que la probabilidad de que un individuo interactúe con otro que pertenece a la j -ésima subpoblación está dada exclusivamente por la fracción de individuos a_j , estamos suponiendo que la población está "bien mezclada". Es decir, no existe ningún tipo de estructura espacial y las interacciones entre individuos no dependen de su posición dentro de la población.

Como nos interesa estudiar la fracción de individuos que expresa, cada una de las estrategias a lo largo del tiempo introduciremos una dependencia del tiempo por medio de la función $\vec{a}(t) : \mathbb{R}^+ \mapsto$

Δ_k que registra el estado de la población al tiempo t . De igual modo extendemos la definición previa para que se consideren las fracciones de individuos en cada tiempo t de forma dinámica.

Definición 2.3.1 (Utilidad media de la estrategia.): Si $\vec{a}(t)$ es el estado de una población al tiempo t , definimos la **utilidad media** de la i -ésima estrategia al tiempo t como:

$$\mathcal{W}_i(t) = \sum_{j=1}^k a_j(t) \cdot u(i, j). \quad (17)$$

Observación 2.3.2: Aquí se está cometiendo un ligero abuso de notación. Previamente definimos la utilidad media para estrategias mixtas. En ese caso la utilidad media estaba definida para cada jugador y dependió de la estrategia mixta que utilizaran ambos individuos durante la interacción. Recordemos que, una estrategia mixta es un vector que representa la probabilidad de utilizar cada estrategia. En la definición de utilidad media de una estrategia, cada componente del estado de la población representa la fracción de individuos que utiliza cada una de las estrategias.

A partir de la utilidad media de cada estrategia podemos definir la utilidad media para la población completa de la siguiente forma:

Definición 2.3.2 (Utilidad media de la población.): Definimos la **utilidad media de la población** al tiempo t como

$$\overline{\mathcal{W}}(t) = \sum_{j=1}^k \mathcal{W}_j(t). \quad (18)$$

Para establecer la forma en la que la abundancia relativa de cada subpoblación cambia a lo largo del tiempo tendremos que definir la tasa de cambio de cada una de las fracciones $\frac{d\vec{a}_i}{dt}$.

2.3.1. Dinámica del replicador

Consideremos una población en la que la reproducción ocurre por clonación, es decir, los individuos generan copias genéticamente idénticas de sí mismos sin recombinación. Además, asumimos un proceso de selección diferencial, donde la tasa de reproducción de un individuo depende de su éxito relativo en la población. En este contexto, los individuos con mayor número de descendientes tendrán una mayor representación en generaciones futuras, lo que da lugar a un modelo de dinámica poblacional que sigue la interpretación clásica de la selección natural como supervivencia y propagación diferencial de los más aptos. Aquí, "más aptos" se refiere a aquellos individuos cuya estrategia les permite reproducirse con mayor éxito en comparación con los demás.

Consideramos una población de tamaño $N(t) > 0$. El número de individuos que expresa la i -ésima estrategia sera $n_i(t)$ con $x_i = \frac{n_i}{N}$. Como suponemos que la reproducción se lleva a cabo por clonación, entonces los descendientes siempre expresarán la estrategia de su progenitora. Además, supondremos que la tasa de nacimiento promedio de los individuos que expresan la i -ésima estrategia es $F_0 + \mathcal{W}_i(t)$, donde F_0 es la aptitud base de cualquier individuo y la tasa de defunción es una constante $\delta \in [0, 1]$. Así, el cambio en el número de individuos que expresan la j -ésima estrategia seguirá la siguiente ecuación:

$$\frac{dn_j}{dt} = (F_0 + \mathcal{W}_j - \delta)n_j. \quad (19)$$

Buscamos una expresión para $\frac{da_i}{dt}$, por lo que consideramos la siguiente igualdad: $a_i(t) \cdot N(t) = n_i$. Si derivamos de ambos lados se tiene que:

$$\frac{dx_i}{dt} \cdot N + \frac{dN}{dt} \cdot x_i = \frac{dn_i}{dt}. \quad (20)$$

Previamente en la ecuación 19 planteamos el término del lado derecho de la igualdad, por lo que solo falta calcular la tasa de cambio de la población en su totalidad:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= \frac{d}{dt} \sum_{j=1}^k n_j = \sum_{j=1}^k \frac{dn_j}{dt} \\ &= \sum_{j=1}^k (F_0 + \mathcal{W}_j - \delta) \cdot n_j \\ &= \sum_{j=1}^k (F_0 - \delta) \cdot n_j + \sum_{j=1}^k \mathcal{W}_j \cdot n_j \\ &= (F_0 - \delta) \cdot \sum_{j=1}^k n_j + \sum_{j=1}^k \mathcal{W}_j(t) \cdot a_j \cdot N \\ &= (F_0 - \delta) \cdot N + N \cdot \sum_{j=1}^k \mathcal{W}_j(t) \cdot x_j \\ &= (F_0 - \delta) \cdot N + N \cdot \overline{\mathcal{W}}(t) \\ &= (F_0 - \delta + \overline{\mathcal{W}}(t)) \cdot N \end{aligned} \quad (21)$$

Despejamos $\frac{da_i}{dt}$ y sustituyendo $\frac{dn_i}{dt}$ con las expresiones deducidas en la ecuación 21,

$$\begin{aligned}
 \frac{da_i}{dt} &= \frac{1}{N} \left(\frac{dn_i}{dt} - a_i \cdot \frac{dN}{dt} \right) \\
 &= \frac{1}{N} \left((F_0 + \mathcal{W}_i(t) - \delta) \cdot n_j - a_i (F_0 - \delta + \overline{\mathcal{W}}(t)) \cdot N \right) \\
 &= a_i \cdot (\mathcal{W}_i(t) - \overline{\mathcal{W}}(t))
 \end{aligned} \tag{22}$$

Esta dinámica evolutiva fue propuesta en (Taylor y Jonker 1978). Posteriormente (Schuster y Sigmund 1983) la nombran y estudiaron con mas detalle, como se describe a continuación.

Definición 2.3.1.1 (Dinámica del replicador): Si $\vec{a}(t) = (x_1(t), x_1(t), \dots, x_k(t))$ es el estado de una población al tiempo t decimos que sigue la **dinámica del replicador** si la fracción de cada una de estrategias satisface la siguiente igualdad

$$\frac{dx_i}{dt}(t) = x_i(t) \cdot (\mathcal{W}_i(t) - \overline{\mathcal{W}}(t)). \tag{23}$$

La ecuación 23 de la dinámica del replicador muestra que el crecimiento de cada subgrupo es proporcional a la fracción que representa en la población y a la diferencia entre la utilidad media de su estrategia y la utilidad media de toda la población. Esto implica que la dinámica del replicador favorece las estrategias que, en promedio y dada su frecuencia, tienen mayor utilidad que las demás, lo que provoca que estas estrategias proliferen en la población. Para analizar cómo evoluciona la población a lo largo del tiempo, es fundamental estudiar primeramente los estados que son puntos fijos de la dinámica del replicador, es decir, estados en los que la composición de la población permanece constante y cuya derivada temporal es cero. Además, es de particular interés el comportamiento asintótico de estados que no son puntos fijos, ya que permite determinar si la población tenderá hacia un punto fijo después de mucho tiempo. Esta información es relevante desde el punto de vista biológico porque ayuda a predecir qué tipo de células —productoras o no productoras— prevalecerán en el largo plazo, dependiendo de las condiciones experimentales o del entorno.

Además, resulta esencial estudiar el comportamiento asintótico de estados que no son puntos fijos para entender si, a largo plazo, la población tenderá a estabilizarse en una configuración determinada o si seguirá cambiando indefinidamente. Esta perspectiva es relevante desde el punto de vista biológico, ya que permite abordar preguntas como: ¿las células productoras podrán mantenerse en la población o serán desplazadas por las no productoras? ¿Bajo qué condiciones una subpoblación inicialmente minoritaria puede invadir y estabilizarse? En este trabajo, responder

estas preguntas permitirá entender mejor los mecanismos que favorecen o impiden la persistencia de la cooperación intratumoral en la producción de factores difusibles.

2.3.2. Análisis de la dinámica de algunos juegos

Proposición 2.3.2.1: Sea $\Gamma = (I, S, u)$ el juego de piedra, papel y tijeras. Entonces el vector de estado $\vec{a}^* = (\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3})$ es un punto fijo de la dinámica del replicador.

Demostración:

Ya que todas las entradas de $\vec{a}^*$ son distintas de 0, basta con demostrar que para cada una de las estrategias, la ecuación del replicador es igual a 0. Para la primera estrategia tenemos:

$$\begin{aligned} \mathcal{W}_1 &= \sum_{j=1}^3 \vec{a}_j^* \cdot u(1, j) \\ &= \vec{a}_1^* \cdot u(1, 1) + \vec{a}_2^* \cdot u(1, 2) + \vec{a}_3^* \cdot u(1, 3) \\ &= \frac{1}{3}(0) + \frac{1}{3}(1) + \frac{1}{3}(-1) = 0 \end{aligned} \tag{24}$$

Para el resto de estrategias se obtiene el mismo resultado:

$$\begin{aligned} \mathcal{W}_2 &= \sum_{j=1}^3 \vec{a}_j^* \cdot u(2, j) = \frac{1}{3}(0) + \frac{1}{3}(1) + \frac{1}{3}(-1) = 0 \\ \mathcal{W}_3 &= \sum_{j=1}^3 \vec{a}_j^* \cdot u(3, j) = \frac{1}{3}(1) + \frac{1}{3}(-1) + \frac{1}{3}(0) = 0 \end{aligned} \tag{25}$$

De donde concluimos que:

$$\mathcal{W}_1 - \overline{\mathcal{W}} = \mathcal{W}_2 - \overline{\mathcal{W}} = \mathcal{W}_3 - \overline{\mathcal{W}} = 0 \tag{26}$$

Lo cual implica que para cada estrategia $i \in \{1, 2, 3\}$ se tiene:

$$\frac{dx_i}{dt}(t) = x_i(t) \cdot (\mathcal{W}_i(t) - \overline{\mathcal{W}}(t)) = \frac{1}{3} \cdot (0) = 0 \tag{27}$$

Esto nos muestra que si un tercio de la población sigue cada una de estas estrategias, entonces la composición de la población se mantendrá fija. ■

Observamos en la Figura 3 que el juego de piedra, papel y tijera con la dinámica del replicador, presenta muchas trayectorias cíclicas. Estas trayectorias indican que cuando la fracción que sigue

cada estrategia no es $\frac{1}{3}$, el sistema no converge a un punto de equilibrio fijo, sino que las proporciones relativas oscilan periódicamente. Esto ocurre porque el único punto de equilibrio interno es estable en sentido de Lyapunov (neutro), pero no asintóticamente estable, por lo que las trayectorias cercanas giran continuamente a su alrededor sin llegar a converger. Consecuentemente, ninguna estrategia domina permanentemente a las demás: la dinámica del replicador favorece de manera alternada cada estrategia a lo largo del tiempo, manteniendo así una dinámica competitiva cíclica en la población.

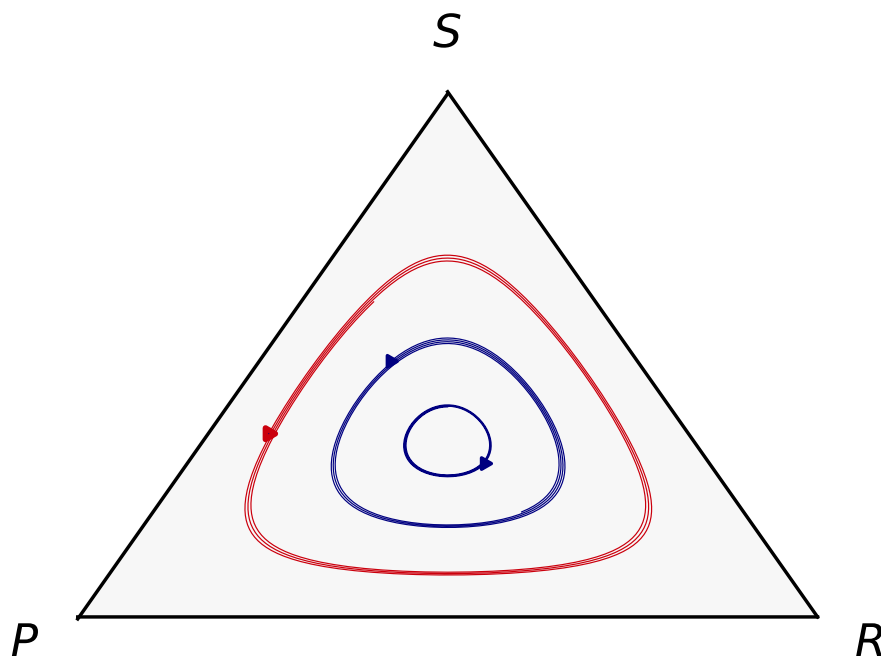


Figura 3 | Trayectorias del juego de piedra papel y tijera con la dinámica del replicador. Se consideraron múltiples condiciones iniciales distintas al punto fijo interior $\vec{a}^* = (\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3})$; todas ellas llevan a soluciones son periódicas.

Notamos que el vector de estado que resultó ser un punto fijo de la dinámica del replicador es análogo al perfil de estrategia que daba un equilibrio de Nash simétrico para el mismo juego. Esto no es exclusivo del juego de piedra, papel y tijera; tampoco es una casualidad. A continuación enunciaremos un resultado que conecta el equilibrio de Nash, el criterio de estabilidad evolutiva y la dinámica del replicador para juegos simétricos.

Teorema 2.3.2.1: Dado un juego simétrico Γ con k estrategias, sea $\hat{x} \in \Delta$ una estrategia mixta de Γ .

- Si $(\hat{x}, \hat{x})$ es un equilibrio de Nash simétrico del juego Γ , entonces el vector de estado $\vec{a}$ asociado a $\hat{x}$ es un punto fijo de la dinámica del replicador.
- Si el vector de estado $\vec{x} \in \mathbb{R}^k$ es **Lyapunov estable** en Γ con la dinámica del replicador entonces la estrategia mixta $\hat{p}$ asociada a $\vec{x}$ es un equilibrio de Nash de Γ .
- Si la estrategia mixta $\hat{x}$ es **ESS**, entonces el vector de estado asociado $\vec{x}$ es asintóticamente estable bajo la dinámica del replicador.

Observación 2.3.2.1: El enunciado converso del tercer punto del teorema no siempre se cumple. En (Zeeman 2006) se presenta una estrategia mixta cuyo vector de estado asociado es asintóticamente estable bajo la dinámica del replicador pero no es **ESS**.

El siguiente teorema conecta la relación de dominación entre estrategias con la dinámica del replicador.

Teorema 2.3.2.2: Considérese un juego simétrico con k estrategias. Si la i -ésima estrategia pura es dominada estrictamente por todas las demás y tomamos un vector de estado en el interior del simplejo k -dimensional (es decir $\vec{p} \in \text{int}(\Delta)$) como condición inicial, entonces con la dinámica del replicador, $\lim_{t \rightarrow \infty} x_i(t) = 0$.

Una consecuencia de este resultado es que el proceso de selección evolutiva descrito por la dinámica del replicador lleva a la desaparición de las estrategias subóptimas.

2.4. Juegos de bienes públicos.

Los modelos que vamos a presentar en el próximo capítulo utilizan juegos de bienes públicos (**JBP**). A continuación se expondrá qué los caracteriza y se enunciarán algunas de sus propiedades importantes. Los juegos de bienes públicos sirven como marco de trabajo para modelar la cooperación entre más de dos agentes en un sistema. Se basan en el concepto de *bienes públicos*, que son recursos o beneficios que están disponibles a todos los miembros de un grupo, independientemente de sus aportes individuales. Por ello, su funcionamiento debe seguir las siguientes reglas:

- Todo individuo puede beneficiarse del recurso.

- Cuando un individuo se beneficia del recurso no se reduce su disponibilidad a los demás individuos.

En un juego tradicional de bienes públicos, la explotación del recurso (dividido equitativamente entre todos los participantes) a menudo conduce al predominio de comportamientos no cooperativos, ya que los individuos tienden a priorizar su propio interés sobre el bienestar colectivo. Sin embargo, al introducir límites máximos de ganancia para los desertores, o variar estructura de las funciones de utilidad, se puede estudiar las condiciones bajo las cuales la cooperación prevalece en la población.

Definición 2.4.1 (Juegos de bienes públicos.): Supongamos que tenemos un grupo de N individuos cuyas interacciones grupales pueden representarse como un juego de bienes públicos. Definimos el juego usando la forma normal $\Gamma_P = \{I, S_P, u\}$, donde $I = \{1, 2, \dots, N\}$ es el conjunto de individuos. Cada individuo $i \in I$ tiene su respectivo conjunto de estrategias $S_i = \{1, 2\} := \{C, D\}$, para simplificar la notación, y denotamos su función de utilidad como $u_i : \prod_{j \in I} S_j \mapsto \mathbb{R}$. Esta función se define para cada perfil de estrategias $\hat{w} \in \prod_{j \in I} S_j$. Así,

$$u_i(\hat{w}) := \begin{cases} P_C(m) = \beta(m) - \gamma(m) & \text{si } w_i = C \\ P_D(m) = \beta(m) & \text{si } w_i = D \end{cases} \quad (28)$$

donde m es el número de entradas del vector $\hat{w}$ iguales a C , es decir, el número de individuos que eligen cooperar en el grupo. Las funciones β y γ representan, respectivamente, el beneficio que confiere el recurso público y el costo de producción. Las funciones P_C y P_D se denominan **funciones de pago** y están asociadas a cada una de las estrategias disponibles.

Observación 2.4.1: En la expresión 28 la utilidad que obtiene cada individuo depende solo de la cantidad de entradas iguales a C , que también se denota como 1 del vector $\hat{w}$, por lo que cuando definamos y analicemos juegos de bienes públicos nos centraremos en las funciones de pago.

Para estudiar las condiciones que permiten que se preserve la cooperación dentro de la población, consideraremos la dinámica del replicador. Para ello necesitamos una forma de calcular la aptitud promedio de las dos subpoblaciones. Previamente se propuso una definición en la que se consideran interacciones por pares, pero en este caso las interacciones se dan en grupos de N individuos dentro de la población. Cada individuo interactúa simultáneamente con $N - 1$ individuos. Si $x_c \in [0, 1]$ es la fracción de cooperadores dentro de la población, entonces la probabilidad de que el grupo con el que interactúa tenga j cooperadores estará dada por $p_{N,j}(x_c)$. Este proceso de selección aleatoria de grupos de individuos se puede entender como una prueba de Bernoulli, de modo que

$p_{N,j}(x_c)$ estará dada por la función de masa de probabilidad de la distribución Binomial($N - 1, x$). Es decir,

$$p_{N,j}(x_c) = \binom{N-1}{j} x^j (1-x)^{(N-1)-j}. \quad (29)$$

De este modo podemos definir la utilidad media asociada a cada una de las subpoblaciones como:

$$\begin{aligned} W_D &= \sum_{j=0}^{N-1} p_{N,j}(x) P_D(j), \\ W_C &= \sum_{j=0}^{N-1} p_{N,j}(x) P_C(j). \end{aligned} \quad (30)$$

Observación 2.4.2: Si $N = 2$ entonces si desarrollamos la primera expresión de la 30, tenemos que

$$\begin{aligned} W_D &= \sum_{j=0}^1 p_{N,j}(x) P_D(j) \\ &= p_{N,0}(x) P_D(1) + p_{N,1}(x) P_D(1) \\ &= (1-x) \cdot P_D(1) + x \cdot P_D(1) \\ &= (1-x) \cdot u(D, D) + x \cdot u(D, C) \\ &= \sum_{i=1}^2 \hat{x}_i u(D, i), \end{aligned} \quad (31)$$

lo que recupera la ecuación 18. Se aprecia que la expresión 29 es una extensión de la que se propuso para interacciones por pares.

A continuación presentaremos algunos ejemplos de juegos de bienes públicos, en los que mostraremos cómo, dependiendo de la función de pago, la estabilidad y el comportamiento asintótico de la población presentan distintas propiedades.

2.4.1. Ejemplos de juegos de bienes públicos

Los siguientes ejemplos son extensiones de los juegos simétricos de dos jugadores que introdujimos previamente, solo que en este caso los extenderemos a una interacción con más participantes.

Ejemplo (Dilema del prisionero para N jugadores): Consideramos una población de N individuos donde, al igual que en el dilema del prisionero convencional, cada individuo puede utilizar dos posibles estrategias: cooperar o desertar. Se cuenta con un recurso público que confiere un beneficio $b > 1$ a dividirse de forma equitativa entre los miembros del grupo. Si

un individuo coopera en su producción, invierte un costo $K > 0$. Definimos las **funciones de pago** para las probabilidades de cooperar o no esto es, de seguir una u otra estrategia, como:

$$\begin{aligned} P_D(j) &= \frac{bj}{N} \\ P_C(j) &= \frac{bj}{N} - K = P_D(j) - K \end{aligned} \tag{32}$$

donde j es el numero de cooperadores en el grupo.

Proposición 2.4.1.1: El dilema del prisionero para N jugadores (**NPD**) tiene las siguientes propiedades estáticas:

- Si $\frac{KN}{b} > 1$, entonces la estrategia C **domina** a la estrategia D y la estrategia pura asociada a C es **ESS**.
- Para $\frac{KN}{b} < 1$, la estrategia D **domina** a la estrategia C y D es **ESS**.

Ejemplo (Juego de la paloma de N jugadores): Consideramos una población en la que se definen las siguientes funciones de pago, en forma análoga a las utilidades del juego de la paloma de dos jugadores:

$$\begin{aligned} P_C(j) &= b - \frac{c}{j} \\ P_D(j) &= \begin{cases} b & \text{si } 1 \leq j \leq N-1 \\ 0 & \text{si } j = 0 \end{cases} \end{aligned} \tag{33}$$

Al igual que en el juego de la paloma en esta situación la penalización por desescalar el conflicto se distribuye entre todos los jugadores, mientras que existen incentivos para ser el único desertor ya que en ese caso solo se obtiene el beneficio.

En este caso, la función de costo es no lineal. Como consecuencia, se cumple la siguiente propiedad (demostrada en (Zheng et al. 2007)).

Proposición 2.4.1.2: En el juego de la paloma de N jugadores con la dinámica del replicador existe un equilibrio heterogéneo. Además, la fracción final de cooperadores x^* satisface que $x^* \approx \frac{1}{N}$ para valores grandes de N . Es decir, a mayor tamaño del grupo, menor es la fracción final de cooperadores del equilibrio heterogéneo.

Esta última propiedad difiere del resultado para el dilema del prisionero de N jugadores, donde no existen equilibrios heterogéneos. Esta diferencia es consecuencia de la no linealidad de la función de pago asociada al juego de la paloma, que proviene de cómo se incorpora el costo.

Esta última propiedad difiere del resultado para el dilema del prisionero de N jugadores, donde no existen equilibrios heterogéneos. Esta diferencia es consecuencia de la no linealidad de la función de pago asociada al juego de la paloma, que proviene de cómo se incorpora el costo. En el próximo capítulo introduciremos modelos de poblaciones de células cancerosas donde el beneficio estará dado por una función no lineal. Usar beneficios no lineales puede resultar adecuado, no solo por el comportamiento asintótico que pueden generar en la dinámica del replicador, sino también porque permiten representar fenómenos específicos observados en sistemas biológicos. Por ejemplo, en la modelación de redes de regulación génica, se utilizan funciones de Hill para describir la cooperación no lineal en la unión de ligandos a receptores (Santillán 2008). Otro ejemplo es la representación de beneficios asociados a procesos cooperativos mediante funciones sigmoidales o funciones de paso (Ricard y Noat 1986, Eungdamrong y Iyengar 2004).

Capítulo 3

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

En los capítulos anteriores establecimos las bases de la teoría de juegos y su extensión evolutiva. Con estas herramientas buscamos modelar interacciones en poblaciones sometidas a procesos de selección natural, conectando así las interacciones individuales con la dinámica de la población. En particular, en el capítulo anterior introdujimos conceptos esenciales como la teoría de juegos no cooperativos, la dinámica del replicador y los juegos de bienes públicos, que nos proporcionan un marco matemático para estudiar cómo emergen y se mantienen interacciones cooperativas o competitivas entre individuos de una población.

En este capítulo aplicaremos estas herramientas a un caso específico: la dinámica evolutiva de poblaciones de células cancerosas. Analizaremos cómo las interacciones entre células que producen factores difusibles (como factores de crecimiento) y aquellas que no lo hacen pueden entenderse como un juego de bienes públicos. Comenzaremos describiendo los primeros modelos que utilizaron la teoría evolutiva de juegos para el estudio del cáncer y luego exploraremos dos modelos propuestos en la literatura, uno de los cuales está basado en juegos de bienes públicos e incorpora una estructura espacial. Este análisis nos permitirá comprender las condiciones bajo las cuales la cooperación entre células tumorales puede persistir, así como los efectos de posibles intervenciones terapéuticas que busquen alterar estas dinámicas y limitar el crecimiento del tumor.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una visión detallada de cómo los modelos matemáticos basados en la teoría evolutiva de juegos pueden ofrecer una nueva perspectiva sobre los mecanismos que subyacen en la progresión del cáncer, ayudando así a identificar posibles

estrategias terapéuticas que aprovechen la heterogeneidad tumoral y la dinámica de la cooperación intracelular.

3.1. Primeros acercamientos

El primer trabajo en utilizar teoría evolutiva de juegos para modelar poblaciones de células cancerosas (Tomlinson 1997) supone que algunas células tumorales pueden tener una ventaja al dañar activamente a células tumorales vecinas y propone un modelo matemático basado en teoría de juegos simples. El modelo supone que el daño a las células tumorales se debe a una sustancia citotóxica producida por células, y que las otras células pueden adquirir resistencia a la sustancia citotóxica. La producción de la sustancia citotóxica y la resistencia a esta son acciones costosas. Es decir, las células no resistentes sometidas a la sustancia citotóxica sufren una desventaja, y las células que producen la toxina obtienen una ventaja reproductiva dentro de la población al reducir la tasa de reproducción de las células no resistentes. Con este modelo se muestra que, bajo ciertas circunstancias, todas las células dentro de un tumor pueden adquirir genotipos que dañan a otras células tumorales, beneficiándose en el proceso. En otras circunstancias, todas las células tumorales pueden desarrollar resistencia a los efectos nocivos de otras células tumorales.

A continuación revisaremos algunos de los primeros artículos en utilizar juegos de bienes públicos para modelar la producción de factores difusibles y teoría evolutiva de juegos para estudiar la dinámica de la población y cómo ésta se ve afectada por la producción de dichos factores difusibles.

3.2. Modelos basados en juegos de bienes públicos

En su artículo de 2013, M. Archetti buscó entender cómo afecta la producción de factores difusibles a la dinámica de la población y cómo su interferencia impacta el crecimiento del tumor (Archetti 2013b). Para hacerlo, planteó un modelo donde el factor difusible es un bien público, específicamente uno con beneficios no lineales. Siguiendo las definiciones planteadas en el capítulo anterior, consideramos la función de beneficio como una función sigmoide, pues esta permite capturar la saturación del beneficio conferido por el factor difusible. En este modelo, utilizo una función de la forma:

$$b(j) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{s(j-hN)}{N}\right)} \quad (34)$$

donde s controla la pendiente de la función, hN es el punto de inflexión y N representa el tamaño del grupo en el que ocurre la interacción. Esta elección permite modelar cómo el beneficio asociado a la producción del factor difusible depende de la cantidad de productores en el grupo. Denotamos como x_C y x_D a las fracciones de células productoras y no productoras, respectivamente. Como se mencionó previamente, las células cancerosas que forman parte de un tumor constituyen un linaje

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

clonal que está sometido a un proceso de selección natural. Dado que un tumor constituye una población de células, podemos aproximar su dinámica evolutiva usando la dinámica del replicador planteada en la definición 2.3.1.1. Usando que $x_D = 1 - x_C$ podemos simplificar el modelo para solamente estudiar la siguiente ecuación:

$$x'_C = x_C(x_C - 1) \cdot (W_D(x_C) - W_C(x_C)). \quad (35)$$

En (Archetti 2013b) se define la siguiente función

$$\beta(x) = \sum_{j=0}^{n-1} \binom{n-1}{j} x^j (1-x)^{n-1-j} \cdot \Delta b_j \quad \text{donde } \Delta b_j = b(j+1) - b(j) \quad (36)$$

Los términos de esta expresión son los siguientes:

- n es el tamaño del grupo en el que ocurre la interacción.
- x representa la fracción de productores dentro del grupo.
- $\binom{n-1}{j}$ es el coeficiente binomial, que indica de cuántas formas es posible elegir j productores dentro de un grupo de tamaño $n - 1$.
- $x^j(1-x)^{n-1-j}$ corresponde a la probabilidad de que en un grupo de individuos haya exactamente productores, bajo el supuesto de que los productores y no productores se distribuyen aleatoriamente.
- $\Delta b_j = b(j+1) - b(j)$ mide el incremento en el beneficio al añadir un productor más al grupo.

Esta función permite capturar la variación del beneficio obtenido por los productores dentro del grupo y su dependencia en la cantidad de productores presentes en la población, vinculando así la fracción de productores con su aptitud promedio dentro de la población y utilizando terminología de la biología evolutiva, decimos que $\beta(x)$ es el *gradiente de selección* del rasgo fenotípico: la producción del factor difusible. Esto se debe a que $\beta(x)$ mide cómo cambia la aptitud de un productor en función de la frecuencia de la estrategia en la población. Es decir, cuantifica la presión selectiva que experimenta un individuo que produce el factor difusible en comparación con aquellos que no lo hacen. Si $\beta(x) > C$, la producción del factor difusible es ventajosa y la proporción de productores tenderá a aumentar en la población; por el contrario, si $\beta(x) < C$, los productores estarán en desventaja y tenderán a disminuir.

Notamos que $\beta(x) - C = W_D(x_C) - W_C(x_C)$. Sustituyendo en la ecuación 35 y simplificando la notación, como $x = x_C$, tenemos que

$$x' = x \cdot (x - 1) \cdot (\beta(x) - C). \quad (37)$$

3.2.1. Comportamiento asintótico del sistema

Para poder estudiar la dinámica de la población a lo largo del tiempo, un primer paso es encontrar los puntos de equilibrio de la ecuación 37 y su comportamiento asintótico, así como su cambio con respecto a los parámetros de la función de beneficio, es decir, la forma en la que la cantidad de productores y el costo de producción del factor difusible afectan la aptitud de cada uno de los tipos celulares que distinguimos en la población.

Notamos que, sin importar la elección de costo C o de la función de beneficio, se tiene que $x^* = 0$ y $x^* = 1$ son puntos de equilibrio de la ecuación 37. Las condiciones necesarias para la existencia de un punto de equilibrio no trivial y la caracterización del comportamiento asintótico de los puntos de equilibrio se enuncian en la siguiente proposición:

Proposición 3.2.1.1: Si $\beta^* := \max_{x \in [0,1]} \beta(x)$, entonces la existencia de un tercer punto de equilibrio no trivial y el comportamiento asintótico de los tres puntos de equilibrio ocurren según se describe:

- Si $C > \beta^*$ entonces $x^* = 0$ es el único punto de equilibrio estable.
- Si $C < \min\{\Delta b_0, \Delta b_{n-1}\}$, entonces $x^* = 1$ es el único punto de equilibrio estable.
- Si $\min\{\Delta b_0, \Delta b_{n-1}\} < C < \max\{\Delta b_0, \Delta b_{n-1}\}$, y $\Delta b_0 < \Delta b_{n-1}$, entonces existe un punto de equilibrio interno $x_u \in (0, 1)$ que es inestable y divide la cuenca de atracción de los puntos de equilibrio estables de los extremos.
- Si $\min\{\Delta b_0, \Delta b_{n-1}\} < C < \max\{\Delta b_0, \Delta b_{n-1}\}$, y $\Delta b_0 > \Delta b_{n-1}$, entonces existe un punto de equilibrio interno $x_s \in (0, 1)$ que es estable y divide la cuenca de repulsión de los puntos de equilibrio inestables de los extremos.
- Si $\max\{\Delta b_0, \Delta b_{n-1}\} < C < \beta^*$, entonces entonces existe un punto de equilibrio interno $x_s \in (0, 1)$ que es estable, al tiempo que $x^* = 0$ es un punto de equilibrio estable y $x^* = 1$ es punto de equilibrio inestable.

A partir de estas propiedades dinámicas, es relevante explorar cómo una intervención terapéutica podría alterar el equilibrio poblacional descrito previamente. En particular, analizaremos cómo modificar estratégicamente el umbral h , de la función de beneficio b , puede afectar la prevalencia de células productoras.

Previamente definimos la función de beneficio 34, la cual depende del número de cooperadores j en el grupo. Recordemos que esta función tiene forma sigmoide y está caracterizada principalmente por dos parámetros: una pendiente s , que determina la inclinación de la función alrededor del

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

punto de inflexión, y un umbral h , que determina la fracción mínima de cooperadores necesaria en el grupo para obtener un beneficio significativo.

Para modelar la intervención terapéutica, consideramos que el tratamiento farmacológico tiene como efecto aumentar gradualmente el umbral de la función de beneficio, dificultando que las células obtengan los mismos beneficios con un número igual de cooperadores. Concretamente, el valor del umbral h en el tiempo t es determinado por una función escalonada definida como sigue:

$$T(t) = \begin{cases} h_0 & \text{si } t \in [0, t_i) \\ \frac{h^* - h_0}{t^* - t_0}(t - t_0) + h_0 & \text{si } t \in [t_i, t^*), \\ h^* & \text{si } t \geq t^* \end{cases} \quad (38)$$

donde h_0 es el umbral inicial antes del tratamiento, h^* es el umbral final después del tratamiento, y $[t_i, t^*)$ representa el intervalo temporal durante el cual se aplica la intervención.

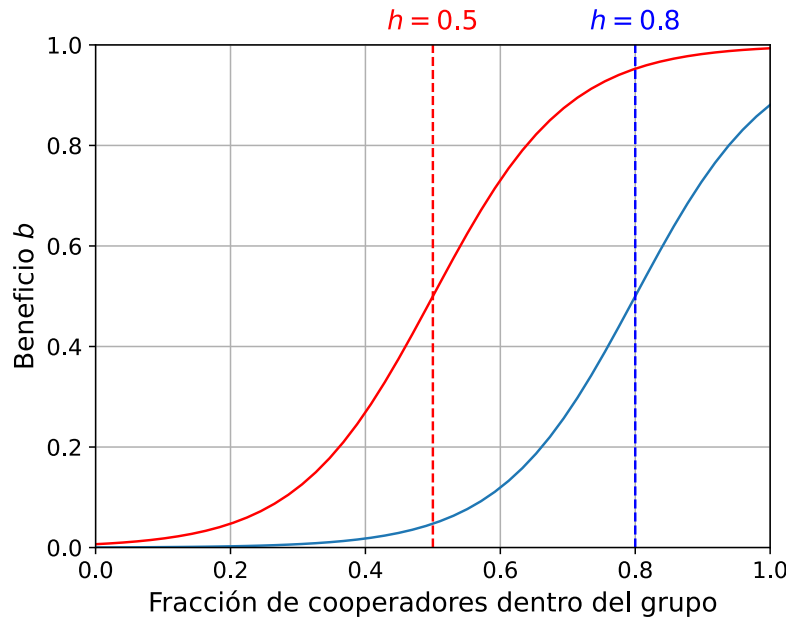


Figura 4 | Efecto del cambio de umbral sobre la función de beneficio, planteada en la ecuación 34, tomando los demás parámetros fijos. Dados los parámetros fijos $n = 50, C = 0.01, s = 0.2$ consideramos dos funciones de beneficio. La curva roja es la función de beneficio con umbral $h = 0.5$ mientras que la curva azul es una función con umbral de $h^* = 0.8$

La figura 4 muestra que conforme aumenta el umbral de la función de beneficio, se requiere una mayor cantidad de cooperadores dentro de cada grupo para obtener beneficios equivalentes a los obtenidos anteriormente con menos cooperadores. Este incremento del umbral provoca que, durante el periodo de aumento, la aptitud de la subpoblación de productores aumente temporalmente, lo cual hace que la fracción de productores crezca en dicho intervalo. Si el tratamiento eleva el umbral h de manera brusca, es decir, la longitud del intervalo de intervención es pequeña, entonces la subpoblación de productores inicia un declive que eventualmente lleva a su extinción, como se muestra en el panel 1 de la Figura 4. Por el contrario, si la transición del umbral es suficientemente lenta (un intervalo grande) o si el valor final del umbral no es demasiado cercano a 1, entonces la trayectoria del sistema permanece por encima del punto de equilibrio inestable, lo que evita que la población entre a la cuenca de atracción del equilibrio estable en cero. Este equilibrio inestable aumenta conforme incrementa h , por lo que la dinámica del sistema depende críticamente de que la trayectoria se mantenga por encima de este punto. En consecuencia, la subpoblación de células productoras mantiene su predominancia en la población tumoral incluso después de que finaliza la intervención, como se observa en el panel 2 de la Figura 5. Estos resultados indican que el sistema presenta un régimen de estabilidad múltiple para dichos valores de parámetros, donde la velocidad y magnitud del cambio en el umbral determinan si el sistema cruza o no hacia la cuenca de atracción asociada al equilibrio de extinción. Los parámetros que se utilizan en la Figura 5 fueron seleccionados para facilitar la visualización del comportamiento cualitativo que se ha descrito.

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

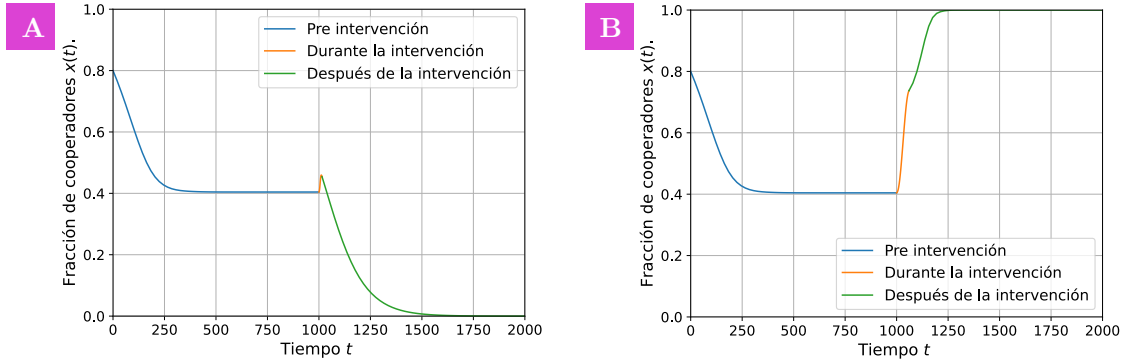


Figura 5 | Gráficas de la fracción de productores x a lo largo del tiempo, para una población tumoral simulada sujeta a una intervención con distintos parámetros h^*, t_f . En ambos casos el sistema llega un equilibrio homogéneo en el intervalo de tiempo $\delta_t \in (0, t_i]$. Dependiendo del umbral final h^* y de la longitud del intervalo de intervención δ_t , la fracción de productores x converge a 1 o a 0. (A) Tratamiento con transición rápida donde $\delta_t = 15$. (B) Tratamiento con transición lenta donde $\delta_t = 60$. Los otros parámetros utilizados en ambos casos son $h = 0.4, h^* = 0.9, n = 50, C = 0.01, s = 0.2, t_i = 1000$.

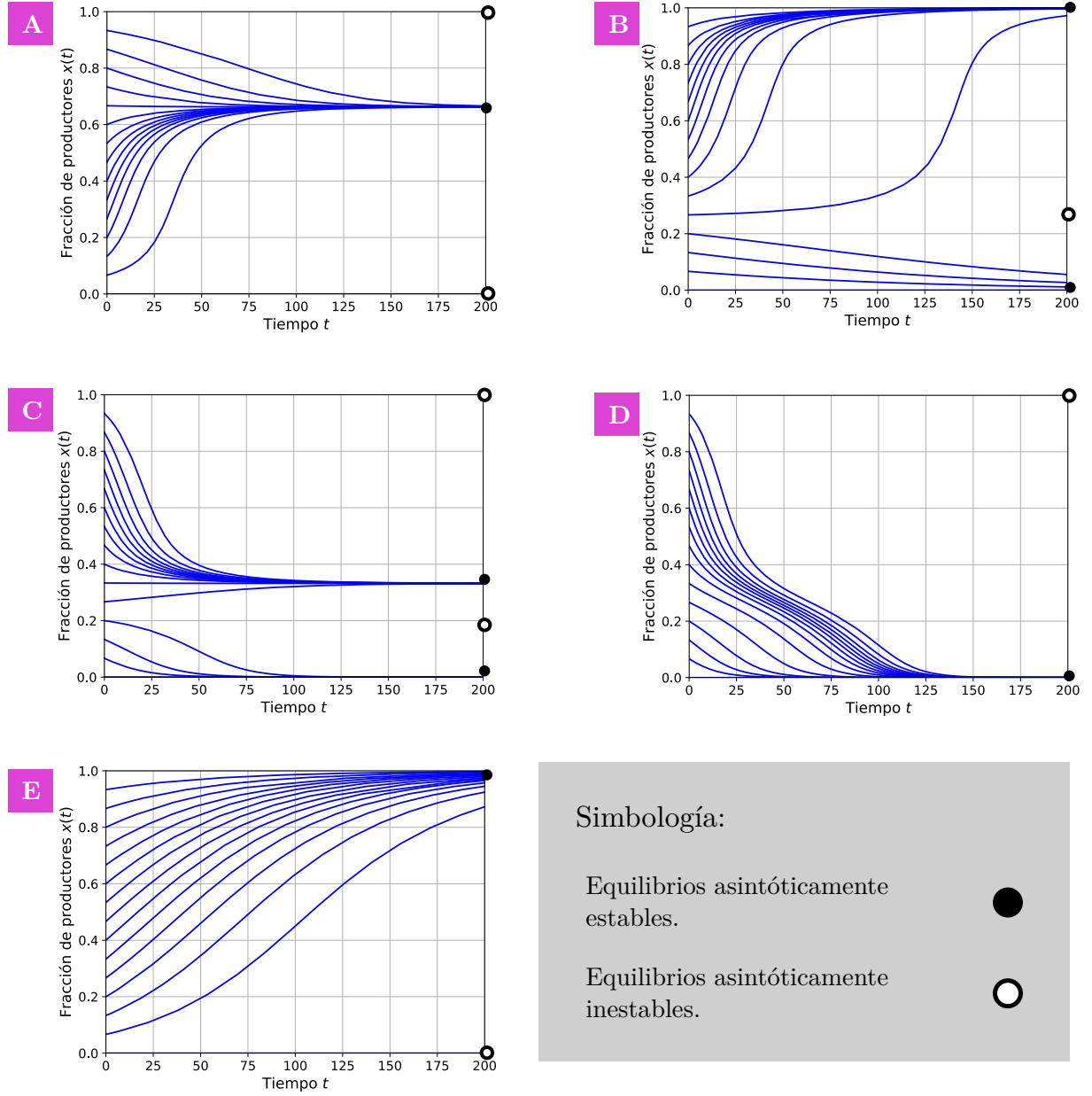


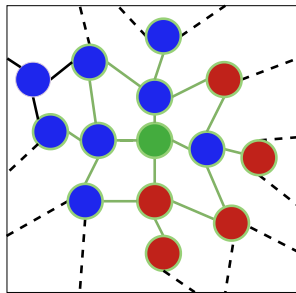
Figura 6 | Distintas dinámicas del modelo planteado en 37. Se utilizaron distintos valores de costo C , pendiente s y umbral h de la función de beneficio, cada conjunto de parámetros fue elegido para que cumpliera con una de las condiciones descritas en la proposición 3.2.1.1, la cual determina la existencia y estabilidad de los puntos de equilibrio internos. (A) Existe un

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

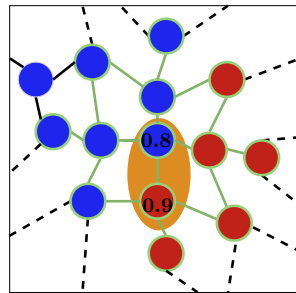
único punto de equilibrio interno, que es estable, mientras que los equilibrios extremos son inestables. (B) Existe un único punto de equilibrio interno y es inestable; los equilibrios en los extremos son estables. (C) Existen dos puntos de equilibrio internos, x_u^* , x_s^* , que cumplen $x_u^* < x_s^*$; el punto x_s^* es estable mientras que x_u^* es inestable y separa las cuencas de atracción. (D) No existen puntos de equilibrio internos; el único equilibrio estable es el extremo $x^* = 0$. (E) No existen puntos de equilibrio internos; el único equilibrio estable es el extremo $x^* = 1$.

3.3. Modelo con distribución espacial

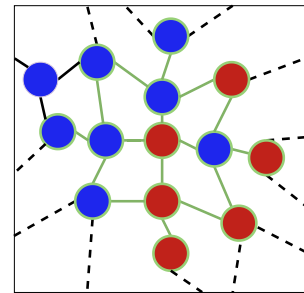
En (Archetti 2013a) se considera un nuevo modelo, sólo que en este caso la población es de tamaño finito y se toma en cuenta su distribución espacial. Se plantea un juego de bienes públicos, pero se ubica a los jugadores en los nodos de un grafo y las aristas representan el contacto físico entre estos. Como en cualquier juego de bienes públicos, los productores pagan un costo $C > 0$. A diferencia de otros juegos de bienes públicos en poblaciones con estructura espacial que se plantean en la literatura (Perc et al. 2013), donde el recurso sólo beneficia a los vecinos de los productores y la interacción que tiene un nodo se limita a sus vecinos directos, en este modelo se considera un rango de difusión $d > 0$, el cual determina qué nodos se benefician de la contribución de las células productoras. Cada nodo va a tener una vecindad de interacción la cual consiste de los nodos que tienen a lo más d aristas de separación entre ellos. Por tanto, si $d = 1$, se tiene la vecindad que comúnmente se considera en teoría de grafos.



Fijamos un nodo para el "reemplazo".



Seleccionamos uno de sus vecinos y comparamos sus aptitudes.



Dependiendo de la regla de sustitución actualizamos la población.

Figura 7 | Proceso de actualización de la población. En cada iteración, cada individuo en la población (representado por un nodo) puede "morir" y ser reemplazado. Para esto, se elige al azar alguno de sus vecinos directos. Luego se comparan las aptitudes de ambos, tomando en cuenta la composición de los grupos a los que pertenecen. Dependiendo de la regla de sustitución (que puede ser estocástica o determinista), se define si el individuo original es, o no, reemplazado por uno del mismo tipo que su vecino. Este proceso simula la dinámica natural de selección.

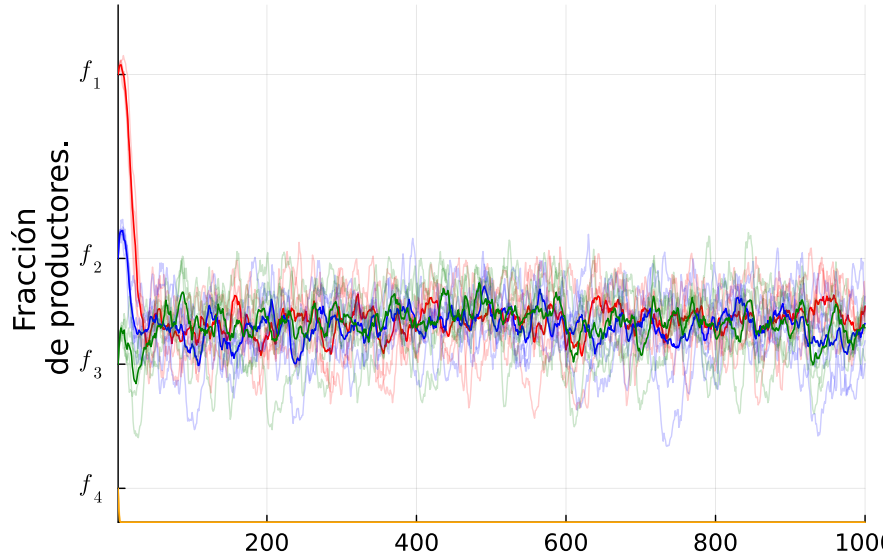


Figura 8 | Resultados obtenidos en cuatro simulaciones del modelo con regla de reemplazo determinista para poblaciones estructuradas, variando la concentración inicial de productores. Definimos como **equilibrio heterogéneo** al estado de la población en el que coexisten células productoras y no productoras. Se observa que, tras un número suficiente de pasos de simulación, el sistema termina oscilando alrededor de un equilibrio heterogéneo en la mayoría de las concentraciones iniciales consideradas ($f_1 = 0.80$, $f_2 = 0.6$, $f_3 = 0.40$). Este comportamiento es especialmente evidente en las trayectorias promedio (líneas más oscuras). Por tanto, independientemente de la concentración inicial, la dinámica del sistema tiende a favorecer la coexistencia de ambos tipos celulares. Sin embargo, cuando la concentración inicial es baja

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

($f_4 = 0.07$), la población de productores desaparece rápidamente, indicando la existencia de un umbral de concentración inicial por debajo del cual los productores no logran mantenerse en la población.

Para el juego de bienes públicos que modelará las interacciones entre células consideramos la función de beneficio $b(j)$, la cual se calcula para cada nodo y depende de la composición de su grupo de interacción. Esta función es la versión normalizada de la función logística $V(j)$ y se define como:

$$b(j) = \frac{V(j) - V(0)}{V(n) - V(0)}. \quad V(j) = \frac{1}{1 + e^{-s \frac{j-hn}{n}}} \quad (39)$$

donde n es el tamaño del grupo al cual pertenece el individuo y j representa el número de cooperadores dentro de dicho grupo de interacción.

Para realizar el proceso de selección de individuos se introduce la siguiente *función de aptitud* para cada individuo x de la población:

$$P(x) = \begin{cases} \beta(j_x + 1) + C & \text{si } x \text{ es cooperador} \\ \beta(j_x) & \text{si } x \text{ es desertor} \end{cases} \quad (40)$$

donde j_x es el numero de productores en el grupo de x .

El proceso de actualización de la población en cada iteración, utilizando la *regla de remplazo determinista*, se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Se selecciona al azar un individuo y del grupo de interacción del nodo x .
2. Se determina el número de cooperadores en los grupos de interacción de x y y , denotados como j_x y j_y , respectivamente. Se evalúa la función de aptitud para cada individuo, obteniendo P_x para x y P_y para y .
3. Si $P_y > P_x$, entonces el nodo x se transforma en un nodo del tipo de y (cooperador o no cooperador).

Cuando se utiliza la *regla de remplazo estocástica* en lugar de la determinista, el cambio de tipo no ocurre directamente al comparar las aptitudes. En su lugar, el reemplazo se realiza con una probabilidad $p = \frac{P_y - P_x}{K}$, donde K es el valor máximo que puede alcanzar la diferencia $P_y - P_x$. Tras analizar los diferentes casos, se determina que:

$$K = \text{máx}(b(n+1) - b(1), b(n) - b(1) + C, b(n), b(n+1) - C) \quad (41)$$

Este proceso de actualización refleja cómo las interacciones grupales y las diferencias en aptitud influyen en la dinámica de toda la población, permitiendo que los individuos cambien de tipo de acuerdo con la composición de su grupo de interacción.

Las simulaciones que se realizaron en este trabajo comienzan con una población compuesta íntegramente por productores (cooperadores). Posteriormente se introduce una pequeña cantidad de individuos no cooperadores en la población en un parche rectangular al centro de la población, alterando la composición inicial de los grupos de interacción. A partir de este estado inicial, se implementa el proceso de actualización previamente descrito, donde los individuos pueden cambiar de tipo (cooperador o desertor) en función de las reglas de selección —determinista o estocástica— y sus respectivas aptitudes, calculadas a partir de la función de beneficio $b(j)$. La propagación de los no cooperadores en la población dependerá de diversos factores, como los parámetros de $b(j)$ y el costo de producción C , los cuales influirán en las condiciones bajo las cuales los no cooperadores logran expandirse o reemplazar completamente a los cooperadores. Esta configuración inicial permite observar cómo las dinámicas de aptitud y reemplazo afectan la evolución de la población a lo largo del tiempo.

Dado que la interacción entre individuos está restringida a vecinos en la red, la estructura espacial de la población juega un papel crucial en la dinámica evolutiva. En este trabajo, se considera un grafo toroidal que puede visualizarse como una retícula donde los nodos se disponen en una cuadrícula regular. La característica distintiva de este grafo es que conecta los nodos en los bordes de la retícula, de modo que los nodos de la frontera superior están conectados con los de la frontera inferior, y los de los extremos derecho e izquierdo también se conectan entre sí. Esta estructura "envolvente" evita los comportamientos irregulares que suelen aparecer en los nodos de los bordes cuando se utilizan grafos planos, proporcionando un entorno homogéneo para todos los nodos de la población. Esto significa que cada individuo tiene el mismo número de vecinos, independientemente de su ubicación en la retícula. En contraste, en estructuras donde los nodos tienen diferentes grados, los individuos con mayor conectividad pueden terminar concentrando una proporción significativa de los beneficios de las interacciones, afectando la distribución de la cooperación en la población (McAvoy et al. 2020). Sin embargo, estos efectos dependen de la topología específica y están fuera del alcance del presente trabajo.

Para estudiar la dinámica del modelo introduciremos la aptitud promedio de cada subpoblación $W_C(i)$, $W_D(i)$. Ambas funciones son dependientes del número total de cooperadores en la población y ponderan el beneficio esperado que recibe un individuo de cada tipo considerando que tiene

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

j cooperadores en su grupo. Para asignar esta probabilidad se utiliza una distribución hipergeométrica, ya que esta modela el proceso de muestreo sin reemplazo en poblaciones finitas. Esto es crucial en nuestro modelo, pues refleja que la composición de cada grupo no es independiente de la estructura global de la población, a diferencia de lo que ocurre con distribuciones como la binomial, que asumen un muestreo con reemplazo. De este modo, las funciones resultantes son:

$$W_C(i) = \binom{Z-1}{n-1}^{-1} \sum_{j=0}^{n-1} \binom{i-1}{j} \binom{Z-i}{n-j-1} b(j+1) - C \quad (42)$$

$$W_D(i) = \binom{Z-1}{n-1}^{-1} \sum_{j=0}^{n-1} \binom{i}{j} \binom{Z-j-1}{n-j-1} b(j) \quad (43)$$

Usando estos dos términos y el trabajo previo sobre juegos de bienes públicos en poblaciones estructuradas (Traulsen et al. 2006) definimos el *gradiente de selección para poblaciones estructuradas*:

$$\beta(i) = \frac{i}{N} \frac{N-i}{N} \tanh\left(\frac{\gamma(W_C - W_D)}{2}\right). \quad (44)$$

donde γ es la intensidad de selección y N es el tamaño del grupo de interacción. A lo largo de este trabajo consideraremos $\gamma = 1$; casos extremos como $\gamma \ll 1$ son tratados con más detalle en (Traulsen et al. 2006).

3.3.1. Existencia de equilibrios heterogéneos.

En (Archetti 2013a) se reporta la existencia de equilibrios heterogéneos en ciertas regiones del espacio de parámetros. Específicamente, se observa que estos equilibrios dependen de los parámetros del juego de bienes públicos y de la fracción inicial de cooperadores en la población. Para investigar el efecto del espacio sobre la dinámica de las subpoblaciones tumorales implementamos el modelo en el lenguaje de programación Julia y realizamos una serie de simulaciones con los mismos parámetros reportados en el artículo.

Nuestros experimentos confirman la existencia de un umbral en la fracción inicial de cooperadores, a partir del cual la población converge a un equilibrio heterogéneo. Como se muestra en la Figura 8, cuando la fracción inicial de cooperadores es mayor que este umbral, la población alcanza dicho equilibrio. En nuestras simulaciones, si la fracción inicial de cooperadores x_0 es menor a 1, el sistema tiende a un equilibrio heterogéneo. Sin embargo, si la fracción inicial es exactamente 1, la población permanece en este estado sin cambios, ya que el modelo no permite mutaciones aleatorias. Cabe destacar que nuestras simulaciones indican que el umbral es más bajo de lo que

reporta en (Archetti 2013a): encontramos un valor umbral de aproximadamente 10%, mientras que el artículo lo estima en 25%.

Para estimar el umbral en la fracción inicial de cooperadores realizamos una serie de simulaciones siguiendo los parámetros reportados en la figura 4 de (Archetti 2013a). Inicialmente, probamos con una fracción de cooperadores igual al $\frac{20}{\%}$, observando que el sistema aún alcanzaba un equilibrio heterogéneo. A partir de esto, se aumentó progresivamente el número de no cooperadores insertados en el parche central de la población, hasta encontrar el primer caso en el que los productores se extinguían. El umbral identificado fue de aproximadamente $\frac{9}{\%}$.

Una vez obtenido este valor candidato, realizamos simulaciones adicionales con poblaciones de distinto tamaño para verificar si, al iniciar con una fracción menor al 10 %, la población alcanzaba un equilibrio dominado por no cooperadores. En todos los casos observamos que la extinción de cooperadores era consistente, lo que sugiere que el umbral de coexistencia se encuentra cercano al $\frac{10}{\%}$.

Respecto a la discrepancia con el valor reportado por (Archetti 2013a) (25 %), cabe señalar que en su artículo no se especifica el procedimiento exacto mediante el cual se estimó dicho umbral. Por tanto, no podemos determinar con certeza si la discrepancia se debe a diferencias metodológicas, a aspectos estocásticos del modelo o a la forma en que se define el equilibrio heterogéneo. Sin embargo, nuestros resultados se obtuvieron a partir de múltiples experimentos sistemáticos y sugieren que el valor real del umbral podría ser más bajo de lo inicialmente estimado.

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

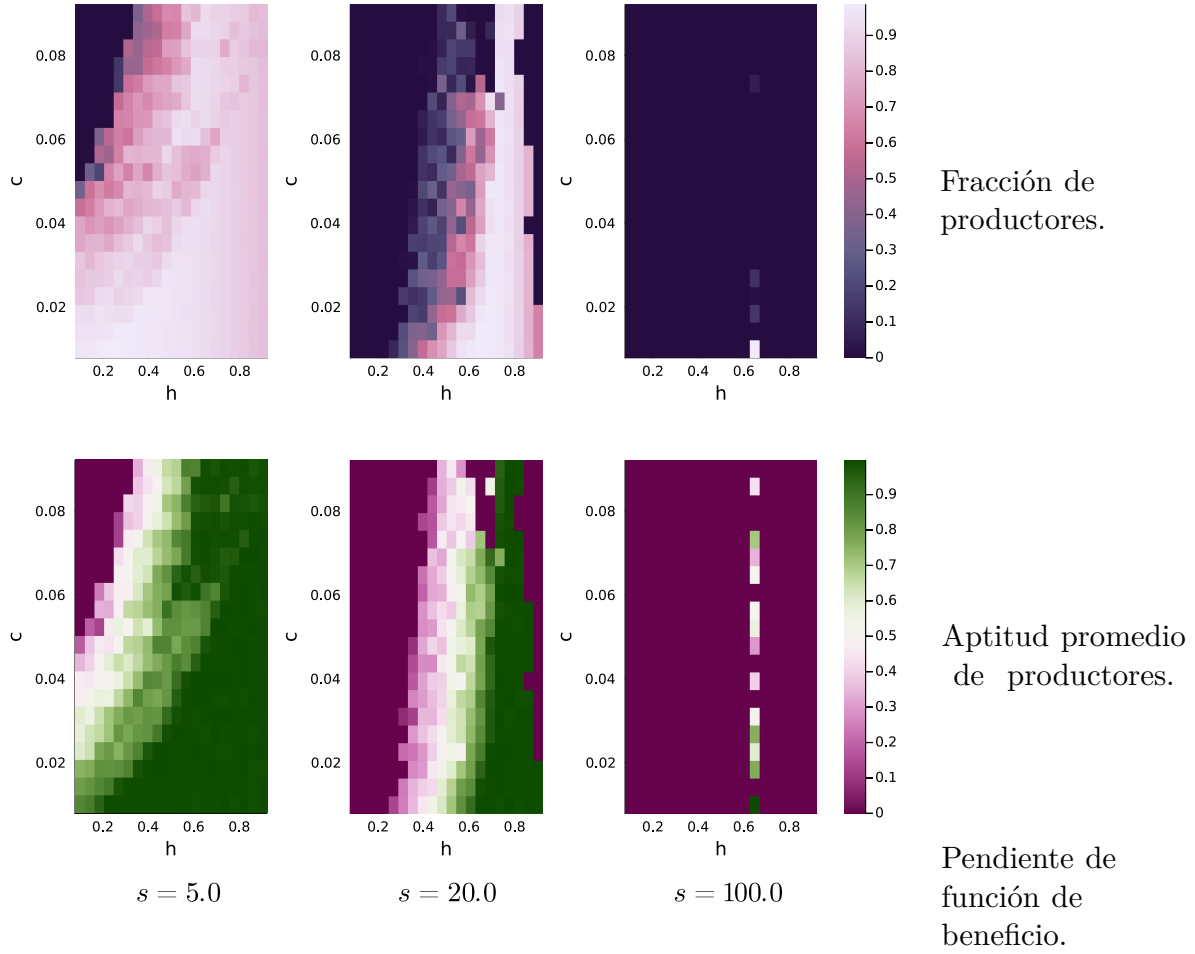


Figura 9 |

Análisis del efecto de la pendiente s sobre la existencia de equilibrios heterogéneos. Cada columna corresponde a un valor fijo de la pendiente s de la función de beneficio. Para cada panel se varían los parámetros del costo c y el umbral h de la función de beneficio, dentro del rectángulo $[0.01, 0.09] \times [0.1, 0.9]$, y se inicializa una población con dichos parámetros. En la parte superior de cada columna se muestra una matriz donde cada entrada representa la aptitud promedio de los cooperadores W_C , calculada según la ecuación 42, al término de la simulación. En la parte inferior se muestra una matriz en la que cada entrada indica la proporción final de cooperadores. Los parámetros constantes son: rango de difusión $d = 3$, tamaño de población $N = 30$ y tiempo total de simulación $E = 1000$. Todas las simulaciones se realizaron utilizando la regla de reemplazo **determinista**.

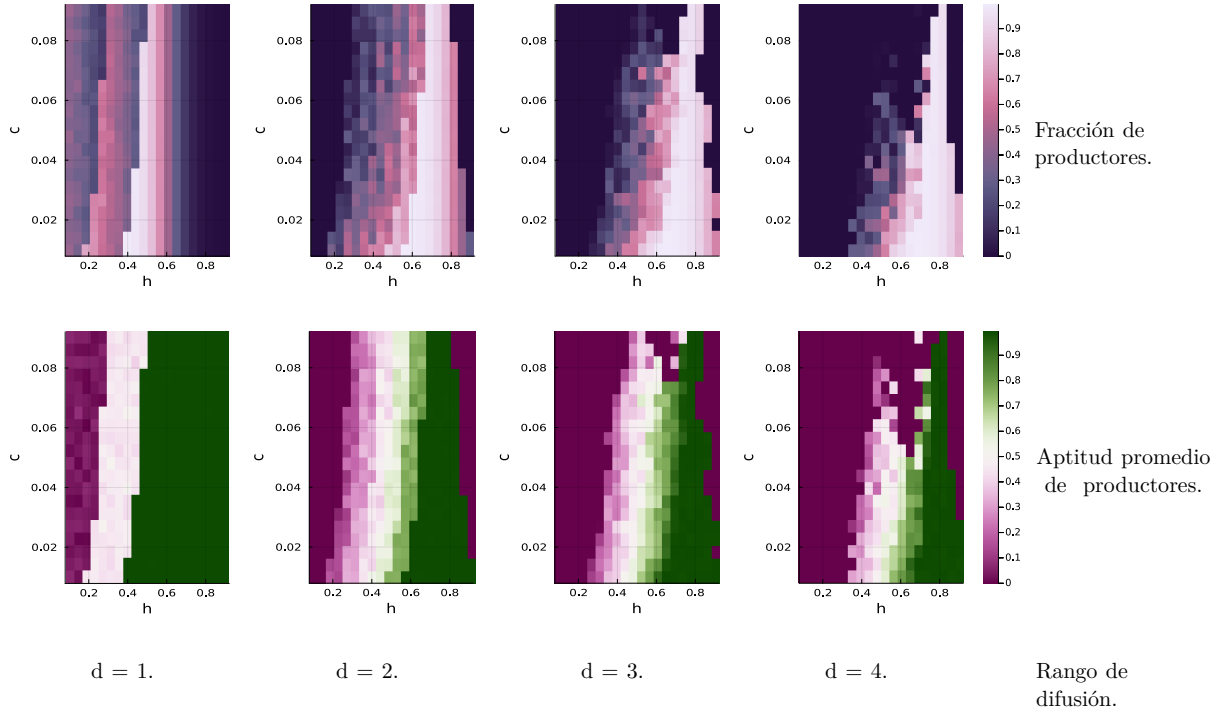


Figura 10 | Impacto del rango de difusión en la existencia de equilibrios heterogéneos. En cada panel se fija el rango de difusión d , se seleccionan valores de los parámetros c, h en el rectángulo $[0.01, 0.09] \times [0.1, 0.9]$ y se inicializa una población cuya función de beneficio tiene dichos parámetros. La figura de la izquierda de cada p  nel es la matriz donde cada entrada es la aptitud promedio de los cooperadores W_C al final de la simulación, mientras que la figura de la derecha es una matriz donde cada entrada es la proporción de cooperadores x al final de la simulación. Los parámetros fijos son: $s = 20.0$, $N = 30$ y el tiempo final de las simulaciones es $E = 1000$, todas las simulaciones utilizan la regla de remplazo **determinista**.

Al analizar el efecto del costo C en el comportamiento asintótico de la población, observamos que para valores muy altos de C , especialmente cuando el parámetro h es bajo, no se alcanzan equilibrios heterogéneos, sin importar los parámetros elegidos para la función de beneficio $b(\cdot)$. Sin embargo, encontramos que existe un valor umbral de C a partir del cual se pueden obtener equilibrios heterogéneos, y este umbral depende de los parámetros de la función de costo, s y h , como se muestra en las figuras Figura 9 y Figura 10.

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

Nuestras simulaciones indican que, para valores de h cercanos a 0.5 y funciones de beneficio con pendiente pequeña, el umbral de C es alto. Esto se ilustra en los primeros dos paneles de la Figura 9, donde hay regiones en el plano de parámetros C y h que permiten la existencia de equilibrios heterogéneos, incluso para valores elevados de C . Sin embargo, como se muestra en el último panel de la misma figura, cuando la función de beneficio tiene una pendiente pronunciada, para casi todos los valores seleccionados de C y h , la población converge a un equilibrio sin cooperadores. Esto se debe a que, cuando la pendiente s de la función de beneficio es alta, dicha función se comporta como una aproximación a una función escalón, como se ve en el panel 2 de la Figura 11. En este escenario, los cooperadores que pertenecen a grupos donde la fracción de cooperadores es menor que h tienen una aptitud negativa, lo que los coloca en desventaja durante el proceso de actualización, independientemente de la regla de reemplazo utilizada.

Además del costo C , otro factor que influye en la dinámica de la población es el rango de difusión d . De acuerdo con nuestras simulaciones, valores altos de d dificultan la preservación de los cooperadores en la población. Como se muestra en la Figura 10, a medida que el rango de difusión aumenta, se reduce la región en el plano de parámetros (C, h) donde el sistema alcanza un equilibrio heterogéneo. Este fenómeno puede explicarse por el hecho de que, cuando el rango de difusión es alto, los desertores que son introducidos en una población predominantemente cooperadora pueden beneficiarse de la producción de cooperadores distantes, lo que aumenta su aptitud relativa. Esto les otorga una ventaja competitiva, permitiéndoles afectar no solo a sus vecinos inmediatos, sino también a grupos más lejanos, lo que facilita su propagación y contribuye a la disminución de cooperadores en la población.

Desde un punto de vista biológico, el parámetro d representa el alcance espacial que tienen los factores difusibles producidos por las células cooperadoras. Valores altos de d corresponden a escenarios en los que dichos factores se distribuyen ampliamente por el tejido, permitiendo que células no productoras distantes se beneficien de su presencia. Esto debilita la ventaja local de los cooperadores, al dificultar la formación de agrupaciones estables donde se concentre el beneficio de la cooperación. En sistemas biológicos reales, la difusión de factores como el (IGF-II) (Archetti et al. 2015) suele estar limitada por la estructura del microambiente tumoral, por lo que biológicamente se esperaría una difusión baja o moderada. Este rango restringido de acción permitiría que los beneficios de la cooperación se mantengan localizados, favoreciendo así la coexistencia entre células productoras y no productoras y, por lo tanto, la persistencia de la heterogeneidad intratumoral observada en ciertos tipos de cáncer.

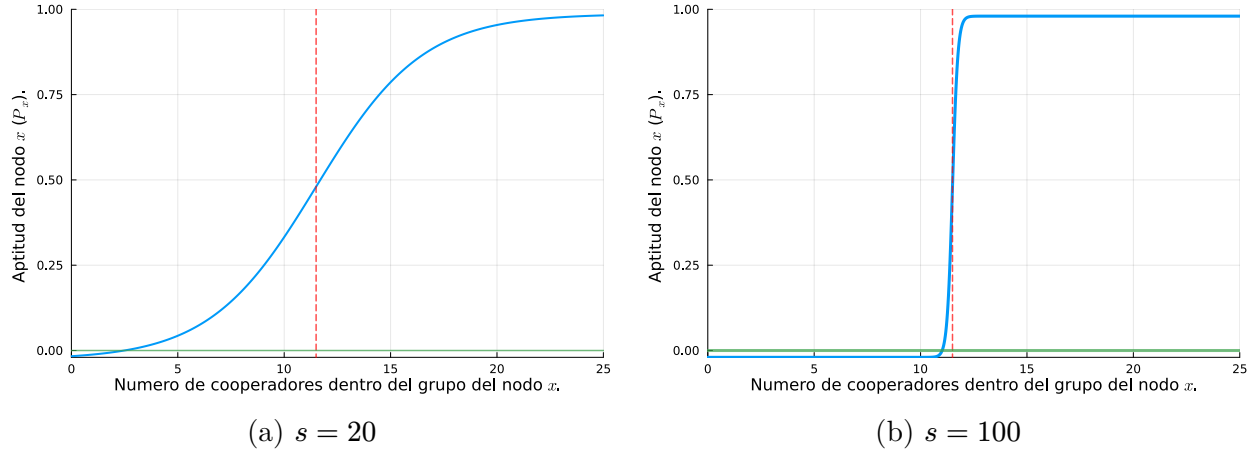


Figura 11 | Gráficas de la aptitud $P_x(i)$ de un nodo cooperador x con i cooperadores en su grupo. Exploramos distintos valores para la pendiente s de la función de beneficio. La línea roja punteada se encuentra en $i = h \cdot N$ y la línea verde es una referencia del 0. Los parámetros fijos son $N = 30, C = 0.02, h = 0.5$.

3.3.2. Intervenciones en modelos con estructura espacial

Se plantean intervenciones en el modelo con estructura espacial de manera análoga al modelo sin estructura, comenzando por un aumento del umbral h de la función de beneficio. La simulación se inicializa con un parámetro h_0 , y a partir del tiempo $t = t_i$, el valor de h se incrementa linealmente hasta alcanzar el umbral final de intervención h^* en $t = t_f$.

Según nuestras simulaciones, para que una intervención sea exitosa es crucial considerar dos factores clave: la **agresividad** de la intervención, que se refiere a qué tan alto es el valor final h^* , y la **velocidad de aplicación**, dada por la duración del intervalo de intervención $\delta_t = t_f - t_i$. Al fijar el intervalo δ_t y variar los valores del valor final h^* , observamos distintos comportamientos en la población. Si h^* no es lo suficientemente alto, el incremento de h durante la intervención provoca un aumento en la fracción de cooperadores x_C , lo que lleva la población a un nuevo equilibrio heterogéneo, donde la fracción de cooperadores post-intervención es mayor que en el equilibrio mixto anterior, como se observa en los primeros tres paneles de la Figura 12.

Por el contrario, si el valor final h^* es suficientemente alto, la fracción de cooperadores x_C inicialmente aumenta durante la intervención, pero al alcanzar h^* , la población converge rápidamente a un equilibrio sin cooperadores. Esta disminución puede explicarse preliminarmente observando el comportamiento de la aptitud promedio de los cooperadores W_C : al inicio de la intervención

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

W_C aumenta, pero después de la mitad del intervalo de intervención experimenta una caída, que precede la disminución de x_C .

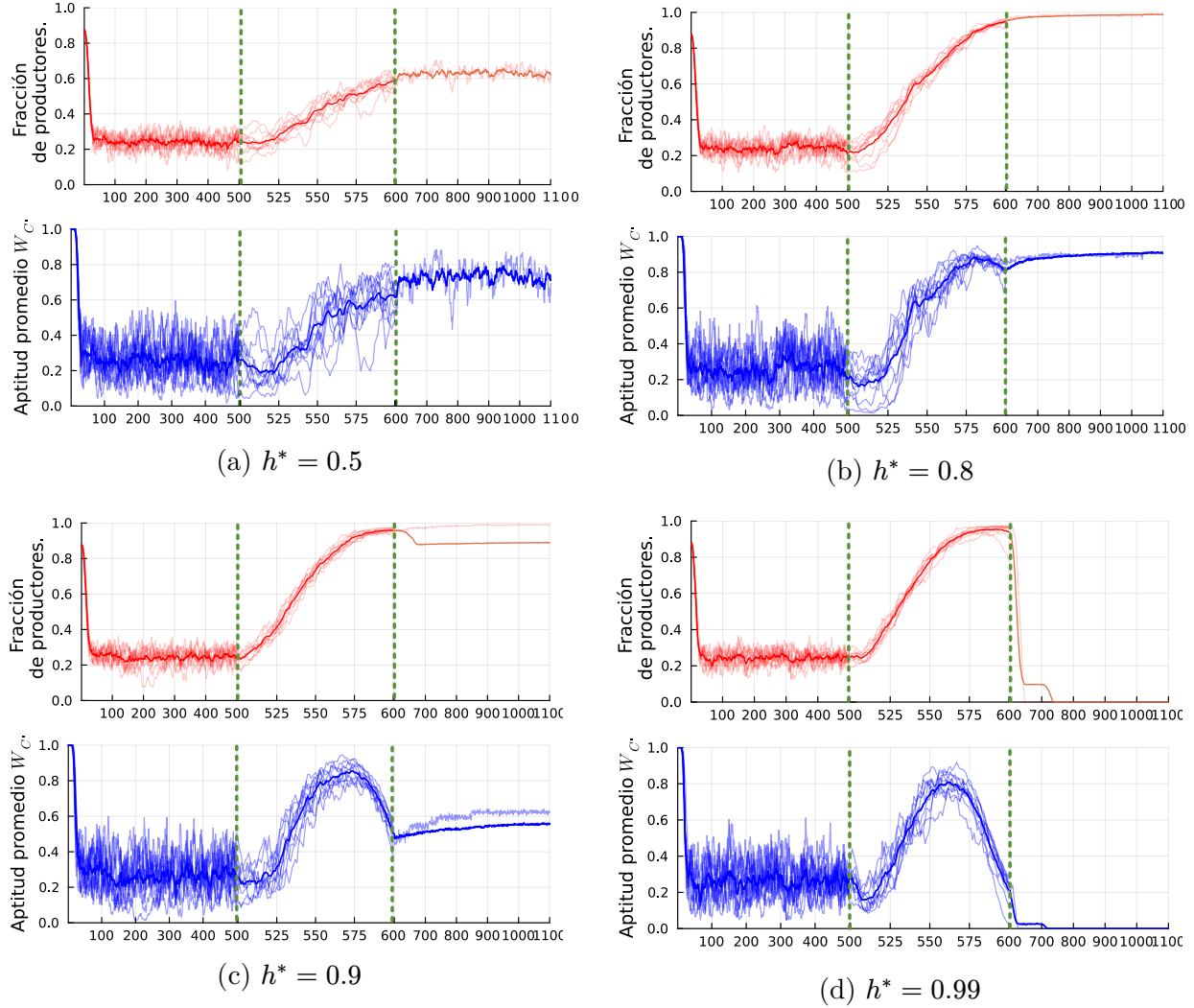


Figura 12 | Efecto de intervenciones con diferentes valores finales h^* sobre la concentración de productores y y aptitud de células productoras. En cada p nel se presentan la concentración de cooperadores x_C y su aptitud promedio de W_C a lo largo del tiempo. Cada gráfica está dividida (con líneas verdes) en tres intervalos: el intervalo pre intervención $[0, t_i]$, el intervalo de intervención $[t_i, t^*]$ y el intervalo post intervención $[t^*, 1100]$. El intervalo de intervención tiene una duración fija de $\delta_t = 100$.

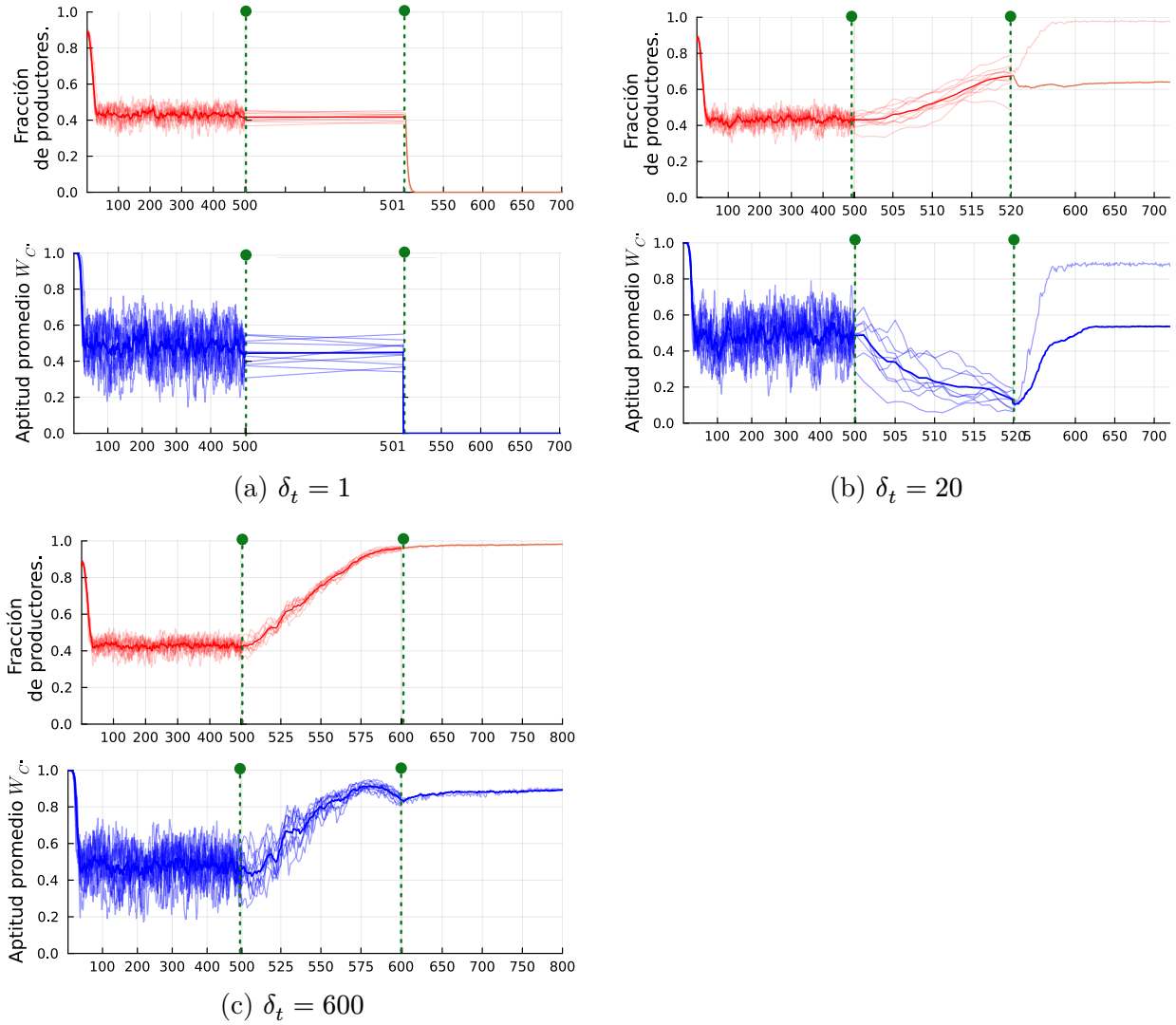


Figura 13 | Efecto de intervenciones con distintos intervalos de intervención δ_t en la concentración y aptitud de células cooperadoras. En cada panel se presentan la concentración de células cooperadoras x_C y su aptitud promedio W_C a lo largo del tiempo. Cada gráfica está dividida (con líneas verdes) en tres intervalos: el intervalo pre intervención $[0, t_i]$, el intervalo de la intervención $[t_i, t^*]$ y el intervalo post intervención $[t^*, 1100]$. El umbral final de intervención se fija en $h^* = 0.8$

En cuanto al intervalo de intervención δ_t , la Figura 13 muestra que, cuando la transición es instantánea ($\delta_t = 1$), el tratamiento es exitoso, ya que la fracción de cooperadores reduce significativamente. Sin embargo, cuando la intervención se realiza en un intervalo mediano ($\delta_t = 20$),

Aplicación de juegos de bienes públicos en la dinámica evolutiva de células cancerosas

los resultados son mixtos. En algunos casos, la población converge a un equilibrio heterogéneo en el que la fracción de cooperadores es mayor o igual a la fracción inicial previa a la intervención. Por otro lado, cuando el intervalo de intervención es considerablemente mayor, como se muestra en el tercer p  nel de la Figura 13, con $\delta_t = 100$, la población converge hacia un estado en el que la fracción de cooperadores x_C es cercana a 1, indicando una recuperación casi total de los productores en la población.

Estos resultados son congruentes con las intervenciones para el modelo no estructurado. En ambos casos, una intervención lenta o poco agresiva provoca que la fracción de cooperadores en la población aumente y se mantenga en un nivel superior al que tenía antes de la intervención, incluso el valor final puede ser mayor que el inicial. No obstante, el modelo con estructura espacial aporta elementos adicionales importantes, ya que permite estudiar la formación de agrupaciones locales de productores y cómo la variabilidad espacial influye en la resiliencia del sistema a perturbaciones. Asimismo, revela que pequeños eventos estocásticos locales pueden propagarse a través de la estructura espacial, alterando significativamente la dinámica evolutiva, aspectos que no son visibles en modelos sin estructura espacial. Esto sugiere que la población es resiliente a la intervención, logrando adaptarse y mantener una mayor proporción de cooperadores a lo largo del tiempo.

Capítulo 4

Discusión

En los capítulos anteriores se expuso un análisis detallado de cómo la teoría evolutiva de juegos y los modelos de juegos de bienes públicos pueden aplicarse al estudio de la dinámica de poblaciones de células cancerosas. Partiendo de los fundamentos teóricos y explorando modelos específicos, se investigaron las condiciones que favorecen la cooperación y la competencia dentro de un entorno tumoral y cómo estas interacciones impactan en la progresión del cáncer.

El objetivo de este capítulo final es discutir los resultados obtenidos en los modelos implementados, evaluando cómo las suposiciones y limitaciones afectan las conclusiones alcanzadas, así como las posibles aplicaciones prácticas y extensiones en futuras investigaciones. Asimismo, exploraremos cómo estos modelos matemáticos pueden ofrecer una perspectiva útil para diseñar nuevas estrategias terapéuticas que exploten la dinámica de cooperación y competencia celular para frenar la progresión del cáncer, destacando así su relevancia en el estudio de la evolución tumoral y su potencial impacto en tratamientos anticancerígenos.

El primer modelo analizado consideró una población bien mezclada, sin estructura espacial. Bajo esta suposición, se utilizaron juegos de bienes públicos con funciones de beneficio no lineal y se analizó la dinámica poblacional inducida por la dinámica del replicador. A pesar de su simplicidad, este modelo permitió identificar condiciones clave que favorecen la persistencia de la cooperación y la emergencia de equilibrios en los que coexisten células productoras y no productoras.

En particular, se observó que al modificar el umbral de la función de beneficio, la población responde de forma sensible: intervenciones terapéuticas graduales pueden sostener e incluso aumentar la fracción de cooperadores, mientras que intervenciones abruptas tienden a eliminarlos.

Esta sensibilidad a la forma de la intervención se traduce en regiones de inestabilidad en el espacio de parámetros que tienen implicaciones importantes para el diseño de estrategias terapéuticas.

Al introducir estructura espacial mediante un grafo toroidal, el modelo gana un poco de realismo biológico. En este contexto, las interacciones ya no ocurren entre células posiblemente distantes, sino solo entre vecinas, y el alcance de la cooperación queda limitado por el rango de difusión. Esta estructura captura con mayor fidelidad la dinámica local del microambiente tumoral.

Las simulaciones mostraron que la estructura espacial favorece la coexistencia de productores y no productores en distintas regiones del espacio de parámetros, incluso cuando el costo de cooperación es elevado. Asimismo, se identificó un umbral en la fracción inicial de productores necesario para que se establezca un equilibrio heterogéneo. Nuestros resultados sugieren que este umbral es menor al reportado previamente en la literatura (Archetti 2013a).

Además, el modelo permitió estudiar el efecto de variar el rango de difusión: valores altos de difusión tienden a favorecer a los desertores al permitirles beneficiarse de cooperadores lejanos, mientras que rangos más restringidos refuerzan la ventaja local de la cooperación, lo que puede llevar a estados donde los no productores predominan dentro de la población.

Un comportamiento distintivo del modelo con estructura espacial, en comparación con el no estructurado, es la posibilidad de que una población compuesta principalmente por no productores ($x_C \approx 0$) pueda verse invadida por productores. Esto sucede porque las fluctuaciones aleatorias del proceso de actualización pueden generar pequeños cúmulos de productores en la población. Estas agrupaciones iniciales permiten que los cooperadores se beneficien entre sí al formar vecindades donde pueden obtener una mayor aptitud relativa frente a los desertores. En estas circunstancias los cooperadores pueden comenzar a reemplazar a los desertores de forma gradual. Este proceso ocurre independientemente de la regla de reemplazo utilizada, ya que las interacciones locales y la estructura espacial permiten que los cooperadores adquieran una ventaja evolutiva cuando logran formar estos cúmulos. Así, aunque un tratamiento parezca exitoso inicialmente (eliminando a la mayoría de los cooperadores), no necesariamente garantiza la estabilidad del sistema, ya que los cooperadores pueden recuperarse y propagarse en la población bajo estas condiciones.

Este comportamiento del modelo con estructura espacial nos permite conjeturar sobre las posibles causas de los problemas asociados a ciertos tratamientos que interfieren con factores de crecimiento en entornos clínicos. Un ejemplo de esto es el fármaco Avastin, utilizado en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, que interfiere con los factores difusibles promotores de la angiogénesis. Sin embargo, los resultados clínicos de intervenciones que usan exclusivamente este fármaco han sido mixtos (Amit et al. 2013). Simulaciones como las que se realizaron para este trabajo sugieren que la reducción de estos factores difusibles no es lo suficientemente drástica

Discusión

como para provocar una disminución significativa de la subpoblación de productores, lo que limita su capacidad de frenar el crecimiento tumoral o, en el mejor de los casos, solo logrando frenar un poco la tasa de crecimiento del tumor.

Las simulaciones y análisis de los modelos aquí estudiados revelan que la dinámica de las poblaciones con estructura espacial presenta comportamientos que no se observan en los modelos no estructurados, como la capacidad de los cooperadores para invadir la población tumoral que se menciono previamente. Sin embargo, también comparten propiedades cualitativas con el modelo sin estructura espacial, como la existencia de equilibrios heterogéneos. Estos resultados sugieren que para garantizar un tratamiento exitoso y estable, es esencial considerar no solo las interacciones locales, sino también cómo el entorno y los parámetros del modelo afectan la propagación y resistencia de subpoblaciones específicas. Estas conclusiones son particularmente relevantes en el diseño de estrategias clínicas más efectivas, aprovechando el papel que desempeña la cooperación en la producción de factores difusibles.

Cabe resaltar que en el modelo con estructura espacial se considera una población de células distribuidas en una capa bidimensional. Esta suposición es poco realista desde un punto de vista biológico, ya que los tumores presentan organización tridimensional, lo cual influye en la dinámica de difusión de nutrientes y factores de crecimiento, así como en la forma en que se estructuran las interacciones entre células. En particular, la restricción a dos dimensiones puede subestimar efectos como gradientes verticales de concentración y la competencia por espacio en profundidad. No obstante, el modelo no presenta limitaciones formales que impidan su extensión a configuraciones tridimensionales, lo cual podría explorarse en futuros trabajos.

En ambos modelos se trabajó bajo la suposición de que una célula solo puede pertenecer a una de dos categorías: productora, o no productora. Sin embargo, la producción de factores difusibles parece depender de condiciones externas por lo que puede no ser un rasgo fijo.

Otra línea de desarrollo posible surge de observar que en los modelos considerados, la selección clonal es el único mecanismo que guía la dinámica evolutiva, ignorando otros procesos como la mutación. Existen estudios que incorporan la mutación en el marco de la teoría de juegos evolutivos, tanto para la dinámica del replicador (Duong y Han 2020) como en juegos con estructura espacial (Traulsen et al. 2006). Por lo tanto, un paso natural para extender los modelos presentados en este trabajo sería integrar el mecanismo de mutación y analizar cómo influye en la dinámica poblacional.

En este trabajo presentamos los conceptos y resultados fundamentales de la teoría evolutiva de juegos, destacando su utilidad para el estudio de fenómenos que involucran procesos de selección análogos a la selección natural. Sin embargo, existen varias limitaciones en los procesos biológicos

que condicionan su aplicación. Un ejemplo es la dinámica del replicador, que, como recordamos de su definición, se basa en dos supuestos clave: una población infinita y bien mezclada. Aunque las poblaciones celulares no cumplen con el primer supuesto, su tamaño suele ser lo suficientemente grande como para que esta limitación sea despreciable. En contraste, el supuesto de mezclado homogéneo está demasiado distante de la realidad del fenómeno que buscamos estudiar. A pesar de estas limitaciones, la dinámica del replicador proporciona una aproximación muy adecuada al comportamiento de poblaciones estructuradas, lo cual coincide con las observaciones experimentales reportadas en (Archetti et al. 2015).

Una limitante general a la aplicación de la teoría evolutiva de juegos para el desarrollo de tratamientos es la dificultad de conocer o estimar la composición de la población tumoral. Esto se debe a que las poblaciones tumorales suelen ser heterogéneas y dinámicas, y obtener información detallada sobre los tipos celulares presentes y sus interacciones no es trivial. Actualmente, técnicas como la secuenciación de RNA de células individuales (single-cell RNA-seq) permiten identificar los tipos celulares presentes en una muestra, proporcionando un perfil transcriptómico a nivel individual. Más recientemente, el desarrollo de técnicas de transcriptómica espacial (spatial transcriptomics) ha permitido añadir información sobre la localización espacial de las células dentro del tejido, lo cual es crucial para identificar patrones espaciales en la población tumoral y entender cómo se organizan e interactúan las células en su microambiente (Rao et al. 2021). Sin embargo, estas técnicas siguen siendo costosas y no están ampliamente disponibles, lo cual limita su uso en la caracterización rutinaria de tumores y, por tanto, restringe la aplicabilidad de modelos matemáticos basados en teoría de juegos evolutiva.

Otra posible limitante es que los modelos que se revisaron en este trabajo no consideran factores epigenéticos. Sin embargo, estos pueden cambiar de forma significativa la manera en la que se conceptualiza la teoría de juegos evolutiva para el estudio de poblaciones de células cancerosas por lo que su incorporación es más laboriosa. En (Wang et al. 2017) se plantea un marco de trabajo llamado **epiGame** que integra teoría evolutiva de juegos con los mecanismos epigenéticos que influyen en el control del desarrollo del embrión. Encontrar la forma de integrar cambios epigenéticos a modelos de células cancerosas puede ser otra ruta de investigación a desarrollar.

En conclusión, este trabajo sintetiza conceptos clave y resultados de la teoría evolutiva de juegos aplicados al cáncer, destacando tanto su utilidad como las limitaciones actuales. Los resultados presentados proporcionan bases sólidas para futuras investigaciones orientadas a mejorar el entendimiento y manejo terapéutico del cáncer mediante la explotación de la dinámica evolutiva de la población.

Apéndice A

Códigos

A.1. Código para simulaciones con dinámica del replicador

Simulaciones de la dinámica del replicador con RSP

```
"""Este codigo sirve para generar un grafico con coordenadas
ternarias del juego de RSP bajo la dinamica del replicador
"""

import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D
import ternary
import math

SCALE = 1
STEPS = 100
TIME = 10

payoff_matrix = np.array([[0, -1, 1], [1, 0, -1], [-1, 1, 0]])
initial_points = [np.array([0.5, 0.2, 0.3]), np.array([0.3, 0.4, 0.3]), np.array([0.1,
0.6, 0.3])] ]

xdot = lambda x : x * (payoff_matrix @ x - x @ (payoff_matrix @ x))
```

```
trajectories = []
for x0 in initial_points:
    t = np.linspace(0, TIME, num=STEPS)

    trajectory = np.zeros((len(t), 3))
    t = np.linspace(0, 10, 4000)
    trajectory = np.zeros((len(t), 3))

    x = x0
    for i in range(len(t)):
        trajectory[i] = x
        x += 0.01 * xdot(x)

    trajectories.append(trajectory)

figure, tax = ternary.figure(scale=SCALE)
tax.boundary()
for tray in trajectories:
    tax.plot(tray, linewidth=1, label="Curve")

fontsize = 20
offset = 0.14

tax.right_corner_label("$R$", fontsize=fontsize)
tax.top_corner_label("$S$", fontsize=fontsize)
tax.left_corner_label("$P$", fontsize=fontsize)

tax.get_axes().axis('off')
tax.savefig("rsp.png")
tax.savefig("rsp.svg")
plt.show()
```

Simulaciones de la dinámica del replicador para juegos de bienes públicos

```
# Código para obtener las soluciones de la dinámica del replicador para juegos de bienes
publicos
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import math
from scipy.integrate import solve_ivp
from scipy.optimize import fsolve
```

Códigos

```
def b(s,h,n):
    return lambda x : 1/(1 + np.exp(n*s*(h-x)))

class Population:
    def __init__(self,s,h,n,cost) :
        self.benefit = lambda x : 1/(1 + np.exp(n*s*(h-x)))
        self.cost = cost
        self.n = n
        self.delta_j = np.vectorize(lambda j: self.benefit((j+1)/n) - self.benefit(j/n))
        self.grad_selection = np.vectorize(lambda x : np.sum([math.comb(n-1,j) * x**j *
(1-x)**(self.n-1-j) * self.delta_j(j) for j in range(n)]))
        self.x_prime = np.vectorize(lambda x : x * (1-x) *(self.grad_selection(x) -
self.cost))
        self.betta_star = self.maximize_beta()

    def maximize_beta(self, size = 10000):
        xs = np.linspace(0,1,num=size)
        maximizer = np.max(self.grad_selection(xs))
        return maximizer

    def dynamics_types(self):
        # checks the first criterium

        max_delta = np.max([self.delta_j(0), self.delta_j(self.n -1)])
        min_delta = np.min([self.delta_j(0), self.delta_j(self.n -1)])

        if self.betta_star <= self.cost:
            return " x = 0 es el unico punto estable"
        elif max_delta <= self.cost < self.betta_star:
            return " Dos equilibrios estables x=0 y uno mixto"
        elif self.delta_j(0) <= self.cost < self.delta_j(self.n-1):
            return " solo hay un punto inestable interior "
        elif self.delta_j(self.n-1) <= self.cost < self.delta_j(0):
            return " hay un unico punto estable interior "
        elif self.cost < min_delta:
            return " El unico equilibrio estable es x=1"

    def plot_system(self,size=10,steps=100):
        x_0s = np.linspace(0,1,num=size,endpoint=False)
```

```

        for x_0 in x_0s:
            t = [0, steps]
            sol = solve_ivp(lambda t, y : self.x_prime(y), t_span= t, y0=x_0.flatten(),
dense_output=True, method='BDF' )
            time_interval = sol.t
            trajectory = sol.sol(time_interval)
            plt.plot(time_interval.flatten(), trajectory.flatten(), color='blue')

        plt.title(f'dinamica : {self.dynamics_types()}')

params = [{'s':0.5, 'h':.3, 'n':20, 'cost':0.12},
          {'s':0.5, 'h':.7, 'n':20, 'cost':0.01},
          {'s':0.5, 'h':.3, 'n':20, 'cost':0.1},
          {'s':0.5, 'h':.3, 'n':20, 'cost':0.02},
          {'s':0.1, 'h':0.3, 'n':20, 'cost':0.0}
        ]

pops = [Population(**param) for param in params]

for i in range(len(pops)):
    test = pops[i]
    test.plot_system(size=15, steps=100)
    plt.savefig(f'dynamics_plots/dinamica_tipo{i}.png')
    plt.clf()

```

Simulaciones intervenciones para el modelo con dinámica del replicador

```

params = {'s':0.2, 'h':.1, 'n':50, 'cost':0.01, 'h_f': 0.98, 't_0' : 1000, 't_f':1015 }

pop_treatment1 = Population_treatment(**params)
pop_treatment1.integrate(.8, t_final=2000)

pop_treatment1.plot_treatment()
plt.ylim((0,1))
plt.xlim((0,2000))
plt.grid()
plt.ylabel(f'Fracción de cooperadores  $x(t)$  .')
plt.xlabel(f'Tiempo  $t$  ')
#plt.title('Tratamiento agresivo')
plt.savefig("tratamiento_agresivo.svg")

```

Códigos

```
# tratamiento debil

params = {'s':0.2,'h':.1,'n':50,'cost':0.01, 'h_f': 0.98, 't_0' : 1000, 't_f':1060 }

pop_treatment2 = Population_treatment(**params)
pop_treatment2.integrate(.8,t_final=2000)

pop_treatment2.plot_treatment()
plt.ylim((0,1))
plt.xlim((0,2000))
plt.grid()
plt.legend(loc='lower right')
#plt.title('Tratamiento lento')
plt.ylabel(f'Fracción de cooperadores  $x(t)$  .')
plt.xlabel(f'Tiempo  $t$  ')
#plt.title('Tratamiento agresivo')
plt.savefig("tratamiento_lento.svg")
```

A.2. Código para simulaciones del modelo con estructura espacial

Modulo de poblaciones

```
module Networks

using Graphs, GraphPlot, Plots, UnPack,Distributions
using ExportAll, Accessors

mutable struct Parameters
    N :: Int
    diff :: Int
    cost :: Float64
    gsize :: Int # Son los parametros para la funcion de beneficio (c,n,h,s)
    stepness :: Float64 #el stepness
    hpoint :: Float64 #El h que era el inflection point
end

# Constructor externo
Parameters(N,d,c,s,h) = Parameters(N,d,c,2*(d^2 + d),s,h)

# NOTE constructor con valores defaults
Parameters() = Parameters(30,3,0.02,24,3,0.5)
Parameters(s :: Float64, h :: Float64) = Parameters(30,3,0.02,24,s,h)
```

```

mutable struct Population
    graph :: SimpleGraph
    dict :: Dict{Int,Int}
    params :: Parameters
end

function Population(N::Int, h :: Float64, s::Float64, cost ::Float64, diff::Int)
    @assert N ≥ 1
    @assert diff ≥ 1
    graph = create_graph(N)
    pdict = get_population_dict(graph)
    gsize = 2*(diff^2 + diff)
    params = Parameters(N, diff, cost, gsize, s, h)
    return Population(graph,pdict,params)
end

function Population(params :: Parameters)
    @unpack N,diff,gsize = params

    graph = create_graph(N)
    pdict = get_population_dict(graph)
    gsize = 2*(diff^2 + diff)
    return Population(graph,pdict,params)
end

mutable struct Treatment
    t0 :: Real #Tiempo en el que empieza la intervencion
    tstar :: Real # Tiempo en el que termina la intervencion
    h0 :: Real #Valor inicial de h
    hstar :: Real #Valor final de h
end

@inline aux(i::Int,n::Int)::Tuple = (n*(i-1)+1, n*i)
@inline aux2(i::Int,n::Int)::Tuple = ((n-1)*n + i,i)
@inline get_types(g::SimpleGraph)::Dict = Dict{Int,Int}([(Int(e),1) for e ∈ vertices(g)])
@inline pair_to_node(p::Tuple{Int,Int},n::Int):: Int = (first(p)-1)*n + last(p)
@inline get_n(pob ::Population)::Int = vertices(pob.graph) |> length |> sqrt |> Int

```

Códigos

```
@inline inf_aux(i :: Int, inf_vector :: Vector)::Int = i ∈ inf_vector ? 0 : 1
@inline phi(tr::Treatment, t::Real) = ((tr.hstar - tr.h0)/(tr.tstar - tr.t0) ) * (t -
tr.t0) + tr.h0

function V(j, params::Parameters)::Float64
    # h=k/n
    @unpack diff, cost, gsize, stepness, hpoint = params
    n = gsize + 1
    return 1/(1 + exp(-stepness*(j - (hpoint* n)) * 1/(n) ))
end

function b(j, params ::Parameters)::Float64
    @unpack gsize = params
    n = gsize + 1
    return (V(j,params)-V(0,params))/(V(n, params) - V(0,params))
end

#=
NOTE Recuerda que los productores tienen type 1
mientras que los desertores tienen type 0
=#

function bennefit(j, params::Parameters)::Float64
    return b(j,params)
end

function payoff(pob :: Population, node :: Int)::Float64
    @unpack params, graph ,dict = pob
    @unpack diff,gsiz, cost = params
    @assert node ∈ vertices(graph)

    node_type = dict[node]
    @assert node_type ∈ [0,1]
    group = neighborhood(graph, node, diff) |> a -> deleteat!(a,1)
    j = [ ind for ind in group if dict[ind] == 1] |> length
    @assert j ∈ 0:gsiz
    if node_type == 1
        # Caso cuando son productores entonces recibe b(j+1) -c
        return bennefit(j+1, params) - cost
    elseif node_type == 0
```

```
        return bennefit(j, params)
    end
end

function add_edges!(graph :: SimpleGraph, edges :: Vector)
    for e in edges
        add_edge!(graph,e)
    end
end

function create_graph(N::Int)::SimpleGraph
    g = Graphs.SimpleGraphs.grid(Int[N,N])
    new_edges = [aux(i,N) for i ∈ 1:N ] ∪ [aux2(i,N) for i ∈ 1:N]
    add_edges!(g,new_edges)
    return g
end

function get_population_dict(graph :: SimpleGraph)::Dict{Int, Int}
    return Dict([(node, 1) for node in vertices(graph)])
end

function get_population_dict(graph :: SimpleGraph, inf_vector :: Vector)::Dict{Int, Int}
    return Dict([(node, inf_aux(node,inf_vector)) for node in vertices(graph)])
end

function create_population( ; N::Int, h :: Float64, s::Float64, cost ::Float64,
diff::Int)
    @assert N ≥ 1
    @assert diff ≥ 1
    graph = create_graph(N)
    pdict = get_population_dict(graph)
    gsize = 2*(diff^2 + diff)
    params = Parameters(N, diff, cost, gsize, s, h)
    return Population(graph,pdict,params)
end

function sample_individual(pob :: Population)::Tuple
    return rand(pob.dict) |> Tuple
end
```

Códigos

```
function sample_individual(pob::Population, node::Int)::Tuple
    # gets a random individual from the group of node
    group = neighborhood(pob.graph, node, pob.diff)
    x = rand(group)
    type = pob.dict[x]
    @assert x != node
    return (x, type)
end

function infect_population(pob::Population, pattern::Vector{Tuple{Int,Int}})::Population
    @unpack graph, params, dict = pob
    @unpack N = params

    nodes = map(p->pair_to_node(p,N), pattern)
    dict = get_population_dict(graph, nodes)
    @pack! pob = dict, params, graph
    return pob
end

function infect_population!(pob::Population, pattern::Vector{Tuple{Int,Int}})
    @unpack graph, params, dict = pob
    @unpack N = params

    nodes = map(p->pair_to_node(p,N), pattern)
    dict = get_population_dict(graph, nodes)
    @pack! pob = dict, params, graph
end

function getM(params::Parameters)
    M1 = bennefit(params.gsize + 1, params) - bennefit(1, params)
    M2 = bennefit(params.gsize, params) - bennefit(1, params) + params.cost
    M3 = bennefit(params.gsize, params)
    M4 = bennefit(params.gsize + 1, params) - params.cost

    return max(M1, M2, M3, M4)
end

function update_population!(pob::Population, rule="det")
    # NOTE Las reglas dispobibles tienen que ser "det" y "sto"
```

```
@assert rule in ["det","sto"]
@unpack graph, dict, params = pob
for (ind, ind_type) in dict
    ind_fit = payoff(pob, ind)
    rival = neighbors(graph, ind) |> rand

    rival_type = dict[rival]
    rival_fit = payoff(pob, rival)

    if ind_fit > rival_fit
        dict[ind] = ind_type
    else
        if rule == "det"
            dict[ind] = rival_type
        elseif rule == "sto"
            delta = rival_fit - ind_fit
            p = delta/getM(params)
            # Solo reemplazamos cuando p > rand() donde rand es numero aleatorio
            # con distribucion normal
            dict[ind] = p > rand() ? rival_type : ind_type
        end
    end
end

end

@pack! pob = dict

end

function plot_population(pob::Population)
    # Crea un arreglo rectangular
    @unpack N = pob.params
    A = zeros(N,N)
    for p in 1:N
        for q in 1:N
            i = Int((p-1)*N + q)
            A[p,q] = float(pob.dict[i])
        end
    end
    heatmap(A)
end
```

Códigos

```
function get_ratio(pob::Population)::Tuple
    @unpack dict, params = pob
    @unpack N = params
    total = N^2
    c_count, d_count = 0,0
    c_count = filter(p-> last(p) == 1,dict) |> length
    d_count = total - c_count
    return (c_count/total, d_count/total)
end

function update_h!(pop::Population,t :: Real, tr :: Treatment)
    @unpack hpoint = pop.params
    if 0 ≤ t < tr.t0
        hpoint = tr.h0 # antes del tratamiento mantenemos el valor de hpoin
    elseif tr.h0 ≤ t < tr.tstar
        hpoint = phi(tr,t) #durante la intervencion reducimos de forma lineal
    elseif tr.tstar ≤ t
        hpoint = tr.hstar
    end
    @pack! pop.params = hpoint #hacemos el cambio de los parametros de la poblacion
end

function W_plus(i,params :: Parameters)
# s = i-1, f = Z - i , n = N-1
    N = params.gsize #group size
    Z = (params.N)^2 #size of the population
    pmf(k) = Hypergeometric(i-1,Z-i,N-1) |> d-> pdf(d,k)
    β(k) = bennefit(k,params) - params.cost
    return i > 0 ? sum([pmf(j) * β(j) for j in 0:(N-1)]) : 0.0
end

function W_plus(pop :: Population)
    # Note aka W--
    @unpack params,dict = pop
    i = filter(p-> last(p) == 1, dict) |> length #number of producers in the whole
population
```

```

return W_plus(i, params)

end

#NOTE Esta version es de acuerdo a como se plantea la funcion en el articulo
function W_minus(i,params :: Parameters)
# s = i, f = Z - k -1 , n = N-1
    N = params.gsize #group size
    Z = (params.N)^2 #size of the population
    pmf(k) = Hypergeometric(i,Z-k-1,N-1) |> d-> pdf(d,k)
     $\beta(k)$  = bennefit(k,params)
    return i > 0 ? sum([pmf(j) *  $\beta(j)$  for j in 0:(N-1)]) : 0.0
end

function W_minus(pop :: Population)
    # Note aka W--
    @unpack params,dict = pop
    i = filter(p-> last(p) == 1, dict) |> length #number of producers in the whole
population

return W_minus(i, params)

end

function gradient(i,params::Parameters, beta=1.0)
    Z = (params.N)^2 #size of the population
    return i/Z * (Z-i)/Z * tanh( (beta * (W_plus(i,params) - W_minus(i,params)) )/2 )
end

@exportAll()

end

Modulo de tratamientos

include("Networks.jl")
using .Networks
using UnPack

mutable struct Treatment
    t0 :: Real #Tiempo en el que empieza la intervencion

```

Códigos

```
tstar :: Real # Tiempo en el que termina la intervencion
h0 :: Real #Valor inicial de h
hstar :: Real #Valor final de h
end

@inline function phi(tr::Treatment, t::Real)
    return ((tr.hstar - tr.h0)/(tr.tstar - tr.t0) ) * (t - tr.t0) + tr.h0
end

function update_h!(pop::Population,t :: Real, tr :: Treatment)
    @unpack params = pop
    if 0 ≤ t < tr.t0
        params.hpoint = tr.h0 # antes del tratamiento mantenemos el valor de hpoin
    elseif tr.h0 ≤ t < tr.tstar
        params.hpoint = phi(tr,t) #durante la intervencion reducimos de forma lineal
    elseif tr.tstar ≤ t
        params.hpoint = tr.hstar
    end
    @pack! pop = params #hacemos el cambio de los parametros de la poblacion
end

module Treatments

end
```

Simulaciones del modelo con estructura espacial con distintos valores de los parámetros C, h, s

```
NM = 10 # Tamano de la matriz
c0,cf = 0.01,0.09 # Valor de C inicial, final
h0,hf = 0.1,0.9 # Valor de C inicial, final
dfinal = 4
s_fixed = 20.0

function experiment(c,h,s,d,N=30,EPOCHS=1000;rule="det")
    pattern = [(i,j) for i in 10:13 for j in 10:13 ]
    dparams = Dict{:N => N, :cost => c, :s => s, :h => h, :diff => d}
    population = Networks.create_population(; dparams...)
    Networks.infect_population!(population,pattern)
```

```

# Hacemos que la poblacion evolucione a lo largo de las epocas
for _ in 1:EPOCHS
    Networks.update_population!(population,rule);
end

ratio_final = Networks.get_ratio(population)|> first
fittnes_final = Networks.W_plus(population)
return (ratio_final, fittnes_final)
end

cs,hs = LinRange(c0,cf,NM), LinRange(h0,hf,NM)
planech = Iterators.product(cs,hs) |> collect

for r in ["det","sto"]
    # Ploteamos la matriz c vs h, para distintos valores de d
    ds = 1:dfinal |> collect
    ratio_matrixes = [ zeros(size(planech)) for _ in ds ]
    fitness_matrixes = [ zeros(size(planech)) for _ in ds ]

    for i in 1:size(ds,1)
        println("realizando el experimento con d= $(ds[i])")
        pre = map( x -> experiment(x[1],x[2],s_fixed,ds[i],rule=r), planech)
        ratio_matrixes[i] .= first.(pre)
        fitness_matrixes[i] .= last.(pre)

        hm1 = heatmap(hs,cs,fitness_matrixes[i],
            xlabel="h",
            ylabel="c",
            c=:acton,
            yflip=true,
            # aspect_ratio=:equal,
            title=L"Aptitud promedio $W_c$.")

        hm2 = heatmap(hs,cs,ratio_matrixes[i],
            xlabel="h",
            ylabel="c",
            c=:bam,
            yflip=true,

```

Códigos

```
# aspect_ratio=:equal,
title="Proporción de productores.")

plot(hm1,hm2,
      layout=(1,2),
      plot_title=L"d=%$(ds[i])",
      plot_title_location=:right
    ) |>
p-> savepngsvg(p,"$(r)_chmatrix_d$(ds[i])")
end

end

# Este script sirve para calcular y graficar las matrices de costo vs h
# NOTE Parametros importantes
NM = 10 # Tamano de la matriz
c0,cf = 0.01,0.09 # Valor de C inicial, final
h0,hf = 0.1,0.9 # Valor de C inicial, final

# TODO pasar esto a un archivo en el fichero utils
function experiment(c,h,s,d,N=30,EPOCHS=1000;rule="det")
  pattern = [(i,j) for i in 10:13 for j in 10:13 ]
  dparams = Dict{:N => N, :cost => c, :s => s, :h => h, :diff => d}
  population = Networks.create_population(; dparams...)
  Networks.infect_population!(population,pattern)

  # Hacemos que la poblacion evolucione a lo largo de las epocas
  for _ in 1:EPOCHS
    Networks.update_population!(population, rule);
  end

  ratio_final = Networks.get_ratio(population) |> first
  fitness_final = Networks.W_plus(population)
  return (ratio_final, fitness_final)
end

cs,hs = LinRange(c0,cf,NM), LinRange(h0,hf,NM)
planech = Iterators.product(cs,hs) |> collect
```

```
# Ploteamos matrices de c vs h pero ahora variando el valor de s
ss = [5.0,20.0,100.0]
d_fixed = 3

for r in ["det","sto"]

  ratio_matrixes = [ zeros(size(planech)) for _ in ss ]
  fitness_matrixes = [ zeros(size(planech)) for _ in ss ]

  for i in 1:size(ss,1)
    println("realizando el experimento con s= $(ss[i])")
    pre = map( x -> experiment(x[1],x[2],ss[i],d_fixed,rule=r), planech)
    ratio_matrixes[i] .= first.(pre)
    fitness_matrixes[i] .= last.(pre)

    #NOTE Hay partes comentadas porque quiero experimentar guardar los heatmaps
    hm1 = heatmap(hs,cs,fitness_matrixes[i],
      xlabel="h",
      ylabel="c",
      c=:acton,
      yflip=true,
      # aspect_ratio=:equal,
      title=L"Aptitud promedio $W_c$." #|>
      # h -> savepngsvg(h,"chmatrix_fit_s$(ss[i])")

    hm2 = heatmap(hs,cs,ratio_matrixes[i],
      xlabel="h",
      ylabel="c",
      c=:bam,
      yflip=true,
      # aspect_ratio=:equal,
      title="Proporción de productores." #|>
      # h -> savepngsvg(h,"chmatrix_ratio_s$(ss[i])")

    sround = ss[i] |> round |> Int #rounded version of s
    plot(hm1,hm2,
      layout=(1,2),
      plot_title=L"rule = $(r); s=%$(ss[i])",
      plot_title_location=:right
    ) |>
```

Códigos

```
p-> savepngsvg(p,"$(r)_chmatrix_s$(sround)")

end

end
```

Códigos para simular la intervención en poblaciones finitas variando el intervalo de intervención

```
include("src/Networks.jl")
include("utils/treatment_utils.jl")
include("utils/plot_utils.jl")

using Plots, LaTeXStrings, UnPack, ProgressBars

# Este codigo prueba distintos tratamientos para el modelo de redes
# variando el valor del parametro tstar

# NOTE Constant parameters
t0 = 500 # Tiempo en el que empieza la intervencion
h0 = 0.3
dparams = Dict{:N => 30, :cost => .01, :s => 20.0, :h => h0, :diff =>3}
pattern = [(i,j) for i in 10:20 for j in 10:20 ]

hstars = [0.5,0.8,0.9, 0.99]
delta=100
treatments = [Networks.Treatment(t0,t0+delta,h0,hstar) for hstar in hstars ]
n_pop = 10

for trt in treatments
    epochs = trt.tstar + 500;
    hstarstr = trt.hstar |> string |> s -> replace(s,"."=>"_")
    experiment_treatment(dparams,pattern,trt,epochs,n_pop)|>
    reg -> plot_register(reg,trt,"hstar$(hstarstr)")
end

include("src/Networks.jl")
include("utils/treatment_utils.jl")
include("utils/plot_utils.jl")
```

```
using Plots, LaTeXStrings, UnPack, ProgressBars

# Este codigo prueba distintos tratamientos para el modelo de redes
# variando el valor del parametro hstar

# NOTE Constant parameters
t0 = 500 # Tiempo en el que empieza la intervencion
h0 = 0.3
dparams = Dict{:N => 30, :cost => .01, :s => 20.0, :h => h0, :diff => 3}
pattern = [(i,j) for i in 10:20 for j in 10:20 ]

hstars = [0.5,0.8,0.9, 0.99]
delta=100
treatments = [Networks.Treatment(t0,t0+delta,h0,hstar) for hstar in hstars ]
n_pop = 10

for trt in treatments
    epochs = trt.tstar + 500;
    hstarstr = trt.hstar |> string |> s -> replace(s,"."=="_")
    experiment_treatment(dparams,pattern,trt,epochs,n_pop)|>
    reg -> plot_register(reg,trt,"hstar$(hstarstr)")
end
```

Bibliografía

- Aktipis CA, Boddy AM, Jansen G, et al (2015) Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370:20140219. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0219>
- Amit L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al (2013) The impact of Bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors-a meta-analysis and systematic review. *PloS one* 8:e51780
- Archetti M (2013a) Dynamics of growth factor production in monolayers of cancer cells and evolution of resistance to anticancer therapies. *Evolutionary applications* 6:1146-1159. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/eva.12092>
- Archetti M (2013b) Evolutionary game theory of growth factor production: implications for tumour heterogeneity and resistance to therapies. *British journal of cancer* 109:1056-1062
- Archetti M, Ferraro DA, Christofori G (2015) Heterogeneity for IGF-II production maintained by public goods dynamics in neuroendocrine pancreatic cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112:1833-1838. <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.141465311>
- Axelrod R (1980) Effective choice in the prisoner's dilemma. *Journal of conflict resolution* 24:3-25
- Axelrod R, Axelrod DE, Pienta KJ (2006) Evolution of cooperation among tumor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:13474-13479
- Cleary AS, Leonard TL, Gestl SA, Gunther EJ (2014) Tumour cell heterogeneity maintained by cooperating subclones in Wnt-driven mammary cancers. *Nature* 508:113-117. <https://doi.org/10.1038/nature13187>
- Duong MH, Han TA (2020) On equilibrium properties of the replicator–mutator equation in deterministic and random games. *Dynamic Games and Applications* 10:641-663

- Eungdamrong NJ, Iyengar R (2004) Modeling cell signaling networks. *Biology of the Cell* 96:355-362
- Gatenby RA, Brown JS (2020) Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 17:675-686. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0411-1>
- Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *cell* 100:57-70
- Hardin G (1968) The tragedy of the commons: the population problem has no technical solution; it requires a fundamental extension in morality.. *science* 162:1243-1248
- Heap SH, Varoufakis Y (2004) *Game theory: a critical text*. Psychology Press
- Lüönd F, Tiede S, Christofori G (2021) Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *British journal of cancer* 125:164-175
- McAvoy A, Allen B, Nowak MA (2020) Social goods dilemmas in heterogeneous societies. *Nature Human Behaviour* 4:819-831
- Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC (2006) Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer* 6:924-935. <https://doi.org/10.1038/nrc2013>
- Nash J (1951) Non-cooperative games. *Annals of mathematics* 286-295
- Nowak MA (2006) Five Rules for the Evolution of Cooperation. *Science* 314:1560-1563. <https://doi.org/10.1126/science.1133755>
- Nowell PC (1976) The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations: Acquired genetic lability permits stepwise selection of variant sublines and underlies tumor progression.. *Science* 194:23-28
- Pearce DG (1984) Rationalizable strategic behavior and the problem of perfection. *Econometrica: Journal of the Econometric Society* 1029-1050
- Perc M, Gómez-Gardeñes J, Szolnoki A, et al (2013) Evolutionary dynamics of group interactions on structured populations: a review. *Journal of The Royal Society Interface* 10:20120997. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0997>
- Rao A, Barkley D, França GS, Yanai I (2021) Exploring tissue architecture using spatial transcriptomics. *Nature* 596:211-220
- Ricard J, Noat G (1986) Catalytic efficiency, kinetic co-operativity of oligomeric enzymes and evolution. *Journal of theoretical biology* 123:431-451

Bibliografía

- Risse M (2000) What is rational about Nash equilibria?. *Synthese* 124:361-384
- Santillán M (2008) On the use of the Hill functions in mathematical models of gene regulatory networks. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 3:85-97
- Schuster P, Sigmund K (1983) Replicator dynamics. *Journal of theoretical biology* 100:533-538
- Smith JM (1976) Evolution and the Theory of Games: In situations characterized by conflict of interest, the best strategy to adopt depends on what others are doing. *American Scientist* 64:41-45
- Taylor PD, Jonker LB (1978) Evolutionary stable strategies and game dynamics. *Mathematical biosciences* 40:145-156
- Tomlinson I (1997) Game-theory models of interactions between tumour cells. *European Journal of Cancer* 33:1495-1500. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00170-6](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00170-6)
- Traulsen A, Claussen JC, Hauert C (2006) Coevolutionary dynamics in large, but finite populations. *Physical Review E* 74:11901. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.74.011901>
- Valdespino Gómez VM, Valdespino Castillo VE (2011) Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico. *Gaceta mexicana de oncología* 10:358-365
- Wang Q, Gosik K, Xing S, et al (2017) Epigenetic game theory: how to compute the epigenetic control of maternal-to-zygotic transition. *Physics of Life Reviews* 20:126-137
- Weibull JW (1997) *Evolutionary game theory*. MIT press
- Witsch E, Sela M, Yarden Y (2010) Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology (Bethesda, Md)* 25:85. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2009>
- Zeeman EC (2006) Population dynamics from game theory. En: *Global Theory of Dynamical Systems: Proceedings of an International Conference Held at Northwestern University, Evanston, Illinois, June 18–22, 1979*. pp 471-497
- Zheng D-F, Yin H, Chan C-H, Hui P (2007) Cooperative behavior in a model of evolutionary snowdrift games with N-person interactions. *Europhysics Letters* 80:18002