

Politechnika Śląska  
Wydział Automatyki, Elektroniki i Informatyki

Michał Krześlak

# Zastosowanie teorii gier ewolucyjnych do modelowania zjawisk nowotworowych

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Promotor:

prof. dr hab. inż. Andrzej Świerniak

Promotor pomocniczy:

dr inż. Damian Borys

Gliwice 2015

## 1. Teoria gier ewolucyjnych w modelowaniu interakcji komórek nowotworowych

Podstawowa idea, zainicjowana przez Johna Maynarda Smitha i George'a Price'a [31], polegała na połączeniu matematycznego narzędzia teoriogrowego z darwinowskimi teoriami adaptacji i ewolucji gatunków, prowadząc do nowej gałęzi w matematycznej teorii podejmowania decyzji nazwanej teorią gier ewolucyjnych (ang. *Evolutionary Game Theory* – EGT). W odróżnieniu od tradycyjnej teorii gier, nowe podejście przedstawia graczy jako rywalizujących osobników, strategie jako fenotypy, czyli zbiór cech i uwarunkowań osobników nabytych w populacji poprzez ewolucję lub mutacje, natomiast wypłaty stanowią zmiany w darwinowskim dostosowaniu, wynikające z interakcji między różnymi osobnikami (posiadającymi różne lub te same fenotypy). Liczba graczy nie jest istotna, a o wymiarze gry decyduje liczba fenotypów (strategii) i sposób interakcji między nimi (najczęściej przyjmuje się wyłącznie dwustronne oddziaływanie). Wypłaty otrzymywane podczas interakcji osobników są umieszczane w macierzy wypłat, która zawiera tyle wierszy i kolumn ile fenotypów (strategii).

Maynard-Smith i Price w 1973 [31] zdefiniowali pojęcie strategii ewolucyjnie stabilnej (ang. *evolutionarily stable strategy* – ESS) jako strategii, która jest promowana w procesie ewolucji oraz nie będzie wyeliminowana przez pozostałe strategie w ramach doboru naturalnego. Możemy założyć populację pierwotną składającą się z profilu zachowań (strategii)  $x$ . W takim środowisku pojawiają się mutanci z odmienną strategią  $y$  (zmiany w środowisku, mutacje genetyczne, czy też po prostu migracja obcych osobników). Warunki ESS zapewniają, że strategia  $x$  będzie odporna na inwazję innej, dowolnej konkurencyjnej strategii  $y$ . Zatem strategia  $x$  jest ESS jeśli spełnione są poniższe warunki:

$$E(x, x) \geq E(y, x) \text{ oraz jeżeli } E(x, x) = E(y, x) \text{ to } E(x, y) > E(y, y)$$

Pierwszy warunek to nic innego jak opis równowagi wyprowadzony dla profilu populacji, czyli równowaga Nasha. W strategiach mieszanych dopuszczana jest tutaj sytuacja, gdy wypłaty obu strategii są równe, ale przy założeniu, że nie ma długotrwałej motywacji do zmiany strategii. Warunek ten oznacza również, że pozostałe strategie  $y$  nie będą lepiej dostosowane, kiedy znajdują się w populacji, w której jest strategia  $x$ . Drugi warunek wskazuje, że jednostki  $x$  będą lepiej dostosowane w populacji złożonej z osobników  $y$  (czyli sytuacja odwrotna niż wcześniej opisana). To znaczy że wypłata podczas interakcji  $x$  z jednostkami  $y$  powinna być większa niż dostosowanie otrzymywane podczas kontaktu wyłącznie między  $y$ .

Zastosowanie teorii gier ewolucyjnych do modelowania procesów występujących podczas karcinogenezy bazuje na następujących hipotezach:

- w organizmie komórki konkurują o przestrzeń i zasoby,
- nowe mutacje (mogące pojawić się podczas podziału komórki) nie są uwzględniane podczas symulacji interakcji komórek w populacji, za wyjątkiem tych komórek (fenotypów), które zapoczątkowały nowotwór,

- czynniki środowiskowe (np. terapie nowotworowe) mogą wpływać na różne komórki w różny sposób zarówno zmniejszając ich dostosowanie jak i częstotliwość wystąpień w populacji,
- kooperacja (zarówno komensalizm jak i mutualizm) oraz ewolucyjny altruizm są możliwe.

W 1997 Tomlinson i Bodmer [48] jako pierwsi zaprezentowali zastosowanie teorii gier ewolucyjnych w modelowaniu interakcji komórek w populacjach nowotworowych (modele unikania apoptozy oraz wytwarzania czynników angiogennych). Ich praca zapoczątkowała szereg innych artykułów (przegląd prac w [6, 45]).

## 2. Znane metody symulacji gier i reprezentacji graficznej wyników

Aktualnie rozważane w literaturze gry są analizowane głównie analitycznie lub za pomocą badań symulacyjnych z wykorzystaniem dynamiki replikatorów. Z tym, że w zależności od różnych grup badawczych, w różnym stopniu obie metody są wykorzystywane. To samo tyczy się różnych scenariuszy (co do wyboru początkowych częstotliwości wystąpień fenotypów w populacji oraz różnych wartości parametrów macierzy wypłat) oraz różnych reprezentacji wyników gier w formie graficznej. Na podstawie przykładowej macierzy wypłat dla dwóch fenotypów przedstawiona zostanie dynamika replikatorów.

<i>Strategie ↓</i>	<i>fenotyp A</i>	<i>fenotyp B</i>
<i>fenotyp A</i>	$a_{11}$	$a_{21}$
<i>fenotyp B</i>	$a_{12}$	$a_{22}$

Zatem średnie wartości dostosowań dla fenotypów A oraz B wynoszą:

$$E(s_1, x) = a_{11} \cdot x_1 + a_{12} \cdot x_2, \quad E(s_2, x) = a_{21} \cdot x_1 + a_{22} \cdot x_2$$

Średnie dostosowanie w populacji:

$$E(x, x) = E(s_1, x) \cdot x_1 + E(s_2, x) \cdot x_2$$

Wykorzystując różnicę między średnim dostosowaniem fenotypu a średnim dostosowaniem całej populacji możemy wyznaczyć następujące równanie replikatorowe:

$$\dot{x}_i = x_i (E(s_i, x) - E(x, x))$$

Rezultaty przedstawić można w przestrzeni fazowej, gdzie każda oś reprezentuje jedną strategię. Mając na uwadze fakt, że częstotliwości wystąpień strategii występujących w populacji sumują się do jedności ( $x_1 + x_2 = 1$ ), zbiór wszystkich możliwych stanów populacji jest  $N-1$  wymiarowym simpleksem w  $N$  wymiarowej przestrzeni (gdzie  $N$  to liczba strategii, dla powyższego przykładu  $N=2$ ). Wierzchołki simpleksu odpowiadają stanom monomorficznym (homogennym), czyli stanom gdzie końcowy profil populacji składa się tylko z jednej strategii. Dla gry z dwoma strategiami będzie to odcinek, dla trzech trójkąt, dla czterech czworoscian. Zdecydowanym atutem simpleksu jest możliwość czytelnego pokazania różnych dynamik zmian

fenotypów dla różnych początkowych częstotliwości wystąpień. Uzupełnieniem tej reprezentacji graficznej wyników są wykresy czasowe, które dla jednego zestawu początkowych częstotliwości wystąpień pozwalają dokładnie zbadać zarówno wartości częstotliwości wystąpień fenotypów, poszczególne etapy zmian w populacji jak i ostateczne wyniki. Jeżeli interesują nas tylko ostateczne wartości częstotliwości wystąpień fenotypów (zaniedbując możliwość studiowania dynamiki) to można zaprezentować je w formie pokazującej zależność tych częstotliwości od zmian dwóch, wybranych parametrów macierzy wypłat. Oczywistym ograniczeniem jest konieczność zestawienia ze sobą tylko dwóch parametrów dla jednego zestawu początkowych częstotliwości wystąpień oraz dla końcowych rezultatów tylko jednego fenotypu (w przypadku trzech fenotypów, potrzebujemy trzech wykresów). Zaniedbanie dynamiki zmian fenotypów powoduje, że sytuacja, gdy dynamika populacji nie jest stabilna (tj. pojawiają się oscylacje) może zostać niewykryta. Adaptacją tego sposobu badania wyników jest zestawienie końcowej struktury populacji (co do możliwości zaistnienia, pozostania różnych fenotypów) ze zmianą dwóch parametrów. W ten sposób możemy badać różne możliwości uzyskania monomorficznych jak i polimorficznych populacji.

Inną wybraną metodą przeprowadzania badań symulacyjnych są przestrzenne gry ewolucyjne (ang. *Spatial Evolutionary Game Theory* – SEGT). Zapoczątkowane przez Bacha i współpracowników [5] są rozgrywane według algorytmu, który można podzielić na trzy etapy:

1. Aktualizacja dostosowania
2. Wybór komórek
3. Reprodukacja

W pierwszym etapie obliczamy lokalne dostosowanie (ang. *local fitness*) komórek uczestniczących w grze o wolne miejsce, które jest sumą lokalnych interakcji danego gracza z jego sąsiadami (obliczonych na podstawie macierzy wypłat).

Podczas drugiego etapu określamy, o które pola odbędzie się gra. Zgodnie z [5] możemy wyróżnić trzy rodzaje wyboru komórek: asynchroniczna, synchroniczna i pół-synchroniczna.

Trzeci etap to reprodukcja, czyli sposób wyznaczania nowego gracza na miejsce pustego miejsca (to znaczy, że komórka wylosowana w drugim etapie algorytmu nie bierze udziału w grze). Autorzy [5] proponują dwa rodzaje reprodukcji:

- deterministyczna (ang. *deterministic*) – grę wygrywa najsilniejszy gracz, pod względem wartości lokalnego dostosowania, w danym otoczeniu.
- probabilistyczna (ang. *probabilistic*) – lokalne dostosowanie gracza biorącego udział w współzawodnictwie jest dzielone przez sumę lokalnego dostosowania sąsiedztwa tego gracza, a następnie wybierana jest strategia o najlepszym wyniku.

Pomimo tego, że przedstawione gry przestrzenne wydają się dawać większe możliwości przybliżenia rezultatów modeli opartych o teorię gier ewolucyjnych do prawdziwych zjawisk biologicznych, to nie są one wykorzystywane (w tej formie) czy rozbudowywane w nowych pracach i badaniach. Rozwinięcie tego typu gier, wykorzystanie ich jak i dynamiki replikatorów

(w tym różnych sposobów przeprowadzania symulacji oraz reprezentacji graficznej) jako rozszerzenie istniejących modeli teoriogrowych dało początek badaniom prowadzonym w ramach tej pracy oraz jest jednym z głównych elementów przedstawianej rozprawy doktorskiej.

### 3. Rozszerzenie przestrzennych gier ewolucyjnych

Przedstawione wcześniej dwa rodzaje reprodukcji [5] mogą być rozszerzone o takie, które dają szansę komórkom słabszym, ale liczniejszym (zlokalizowanym w grupie). Proponujemy wprowadzenie [23] kolejnego sposobu reprodukcji:

- ilościowa (ang. *quantitative*) – w danym otoczeniu wygrywa strategia o największym sumarycznym dostosowaniu. Sumujemy lokalne dostosowanie graczy o tej samej strategii, przez co zakładamy pewien stopień kooperacji między osobnikami.

Wprowadzamy [23] również reprodukcję, która powinna wypełnić lukę pomiędzy reprodukcjami, gdzie wygrywa najsilniejszy a gdzie kooperacja jest założona z góry przy każdej interakcji:

- przełączająca (ang. *switching*) – dodatkowy parametr definiuje moment przełączenia pomiędzy reprodukcjami deterministyczną a ilościową. Jeżeli różnice dostosowań w danym sąsiedztwie są duże (parametr progowy określony jest przez zadany stosunek między minimalnym a maksymalnym dostosowaniem) wtedy reprodukcja ilościowa powinna być aktywna, tak, aby dać szansę graczom słabszym, ale liczniejszym, co do strategii, którymi grają. Jeżeli natomiast różnice są małe wtedy strategia najsilniejszego osobnika, będzie strategią wygrywającą.

Zarówno gry nieprzestrzenne (oparte na dynamice replikatorów) jak i przestrzenne (SEGT) badają dynamikę zmian heterogeniczności na poziomie populacji. Głównym założeniem jest, że każda komórka (osobnik) jest homogeniczna, tj. może być opisana tylko przez jeden fenotyp (może grać tylko jedną strategią). Zakładając bardziej złożony opis fenotypowy komórki możemy badać różne struktury populacji również na poziomie heterogeniczności samych komórek. W ten sposób definiujemy [25] mieszane przestrzenne gry ewolucyjne (ang. *Mixed Spatial Evolutionary Game* – MSEG).

Z racji tego, że każdy gracz na kratownicy może w jakimś stopniu grać każdą strategią, interakcja między dwoma graczami powinna odbywać się między wszystkimi strategiami z uwzględnieniem częstotliwości wystąpienia danej strategii. Dlatego obliczanie lokalnego dostosowania (pierwszy krok ogólnego algorytmu gier przestrzennych) wymaga zsumowania iloczynów częstotliwości wystąpień każdej strategii z każdą oraz z dostosowaniem odczytanym z macierzy wypłat.

Dla zaprezentowanego automatu, podobnie jak w poprzednim przypadku, można wykorzystać reprodukcję deterministyczną oraz probabilistyczną. Kolejną różnicą jest, że gra nie odbywa się o puste miejsce (co wynika z możliwości interpretacji gracza jako podpopulacji), zatem gracz wybrany podczas drugiej fazy algorytmu bierze czynny udział w grze oraz ma

pewne szanse na przetrwanie (a dokładniej na niezmiennienie częstotliwości wystąpień danych strategii). Dodatkowo dwie reprodukcje wydają się być właściwe dla tego rodzaju gry:

- średnia ważona najlepszych graczy (ang. *weighted mean, best cells*) – dodatkowy parametr definiuje z ilu najlepszych graczy (populacji) zostaje policzona średnia ważona (gdzie wagi to wartości dostosowań) dla każdej strategii występującej w grze.

- średnia ważona graczy w najlepszym przedziale wartości dostosowania (ang. *weighted mean, intervals*) – dodatkowy parametr definiuje na ile przedziałów należy podzielić zakres lokalnego dostosowania. Średnia wystąpień danych strategii zostaje policzona dla graczy w najlepszym przedziale.

Analiza możliwości istniejących narzędzi teorii gier ewolucyjnych oraz wprowadzenie mieszanych przestrzennych gier ewolucyjnych pozwoliło na określenie następującej tezy rozprawy doktorskiej: **teoria gier ewolucyjnych wzbogacona o narzędzia dynamiki replikatorów i teorii automatów komórkowych stanowi efektywną metodologię modelowania czasowo-przestrzennego procesów związanych z interakcją populacji komórek nowotworowych. Wprowadzenie nowej klasy modeli zwanych przestrzennymi mieszanymi grami ewolucyjnymi daje dodatkowe możliwości uwzględnienia heterogeniczności komórek nowotworowych i prowadzi do nowych jakościowo wyników.**

## 4. Przykładowe modele oraz wyniki symulacji gier przestrzennych oraz nieprzestrzennych

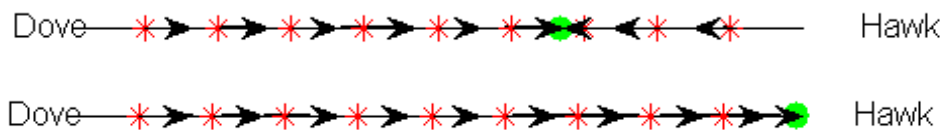
### 4.1. Jastrząb-gołąb

Model jastrząb-gołąb (ang. *hawk-dove*) jest jednym z podstawowych i został przedstawiony w monografii Maynarda-Smitha [33]. Prezentuje on zrytualizowaną walkę dwóch różnych zachowań: agresywne i ustępujące. Wyniki pokazują zjawisko, które leży u podstaw gier ewolucyjnych, a mianowicie, że agresywne strategia (wojna totalna) nie zawsze jest promowana w procesie ewolucji.

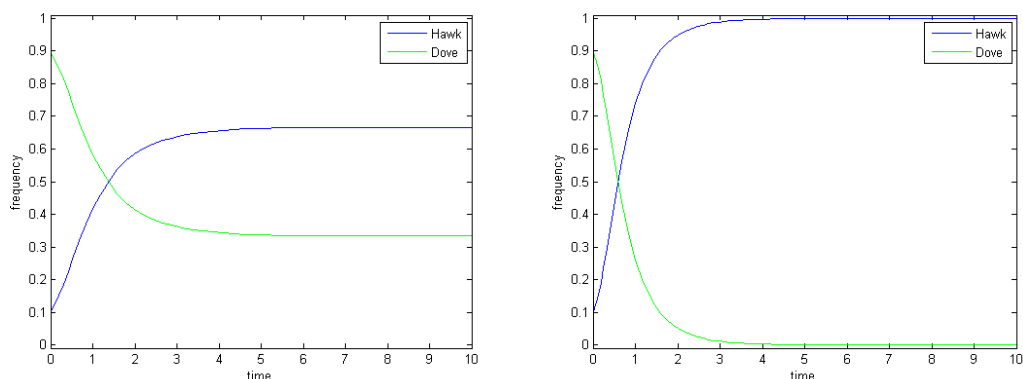
Strategie ↓	<i>H</i>	<i>D</i>
<i>H</i>	$(v-c)/2$	0
<i>D</i>	$v$	$v/2$

Fenotypy	Parametry
<i>H</i> – jastrząb (ang. <i>hawk</i> ) – prowadzi i kontynuuje walkę dopóki rany nie są zbyt dotkliwe lub przeciwnik ucieknie	$v$ – zysk z wygranej
<i>D</i> – gołąb (and. <i>dove</i> ) – ustępuje albo dzieli się wygraną z innym <i>D</i>	$c$ – koszt eskalacji (poniesienia ran)

Oczekiwane wartości wystąpień dla jastrzębi to  $v/c$  (ESS) natomiast dla gołębi to dopełnienie do jedności, czyli  $(1-v/c)$  w sytuacji, gdy  $v < c$ . W przeciwnym przypadku w populacji zawsze dominują jastrzębie (Rysunek 1 oraz Rysunek 2).



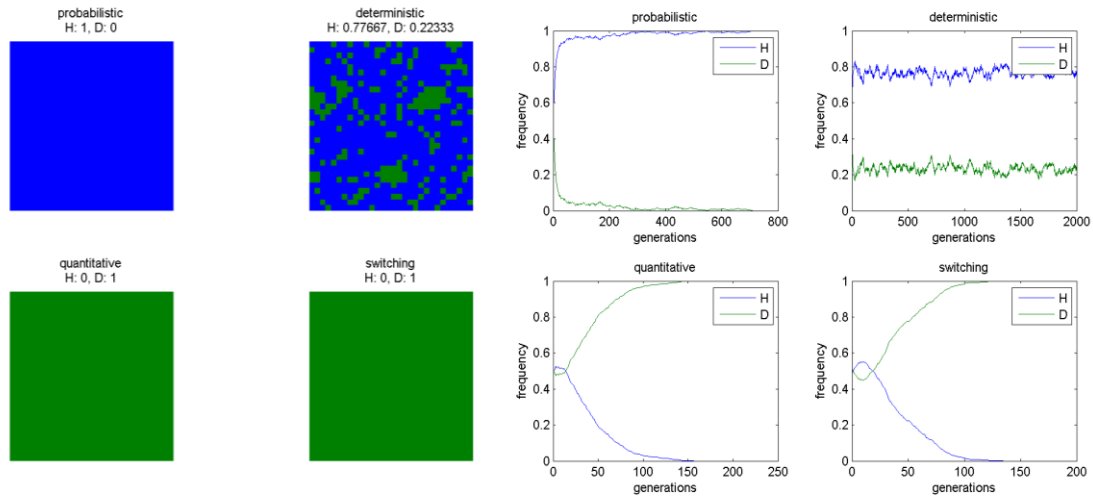
Rysunek 1: Dynamika replikatorów. Model jastrząb-gołąb. Simpleksy dla  $v = 6, c = 9$  oraz  $v = 9, c = 6$ .



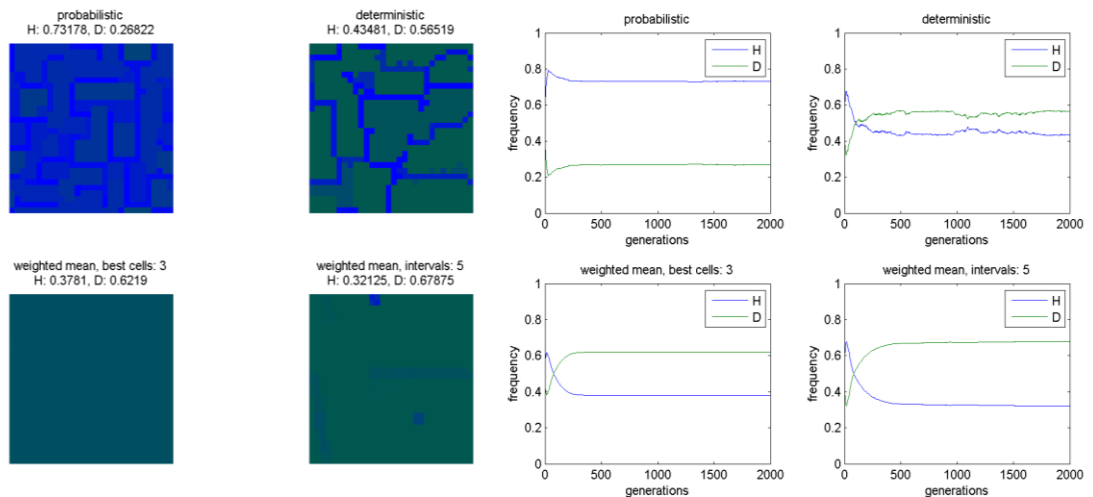
Rysunek 2: Dynamika replikatorów. Model jastrząb-gołąb. Dynamika zmian fenotypów dla  $v = 6, c = 9$  oraz  $v = 9, c = 6$ .

Model ten nie tylko został zbadany w domenie gier przestrzennych (SEGT oraz MSEG), ale posłużył również (jako model podstawowy w teorii gier ewolucyjnych) do zbadania różnych, wybranych konfiguracji gier przestrzennych (tj. wybór asynchroniczny oraz synchroniczny, poziom wyboru komórek w pół-synchronicznej, różne wartości parametrów pomocniczych dla reprodukcji przełączającej czy reprodukcji bazujących na średniej ważonej).

Do celów porównawczych został wykorzystany wybór pół-synchroniczny (na poziomie 10% komórek) oraz stała wartość parametrów pomocniczych dla konfigurowania reprodukcji. Pomimo tego, wyniki mogą być różne oraz zależne od rodzajów reprodukcji jak i samych metod przeprowadzania gier (Rysunek 3 oraz Rysunek 4).



Rysunek 3: SEGT. Model jastrząb-gołąb. Końcowe kratownice oraz dynamika zmian fenotypów dla  $\nu = 6$ ,  $c = 9$ .



Rysunek 4: MSEG. Model jastrząb-gołąb. Końcowe kratownice oraz dynamika zmian fenotypów dla  $\nu = 6$ ,  $c = 9$

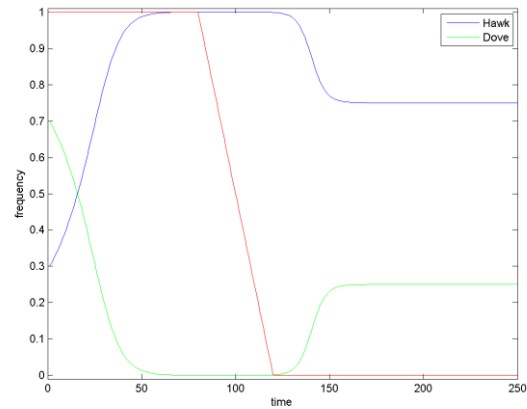
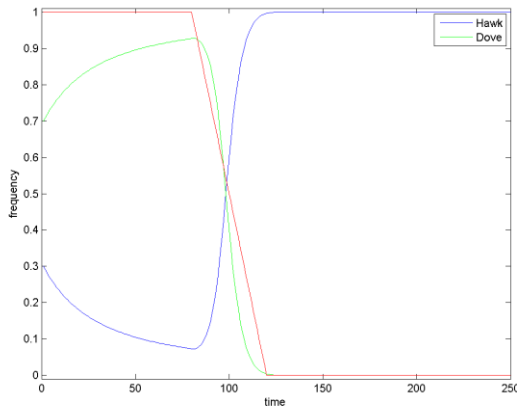
W ramach rozprawy doktorskiej został również zbadany (z wykorzystaniem dynamiki replikatorów, SEGT oraz MSEG) rozszerzony model zawierający cztery fenotypy: jastrząb, gołąb, odwetowiec (ang. *retaliator*) oraz prowokator (ang. *bully*) [33, 55].

Model Jastrząb-Gołąb możemy rozbudować o parametr  $r$  (ang. *resources*), który reprezentuje zakres terytorium, zasób pokarmów itp. Rozpatrujemy dwa modele, które rozszerzają podstawowy model definiujący dwie strategie: jastrząb  $H$  i gołąb  $D$ . Wypłaty dla poszczególnych interakcji stają się funkcjami zależnymi od  $r$ , funkcje te są funkcjami liniowymi i prezentujemy je (dla uproszczenia) w formie punktów dla  $r$  równego 0 i dla  $r$  równego 1. W modelu nieprzestrzennym ograniczamy  $r$  tylko do liniowej zmiany z 1 do 0. Bez dodatkowego badania wpływu zmian tego parametru w określonym czasie czy według określonych krzywych.



	$r=0$	$r=1$
$H,H$	$(v-c)/2$	$(v-c)/2$
$D,D$	$v/2$	$v$
$D,H$	$0$	$1/4 v$
$H,D$	$v$	$v$

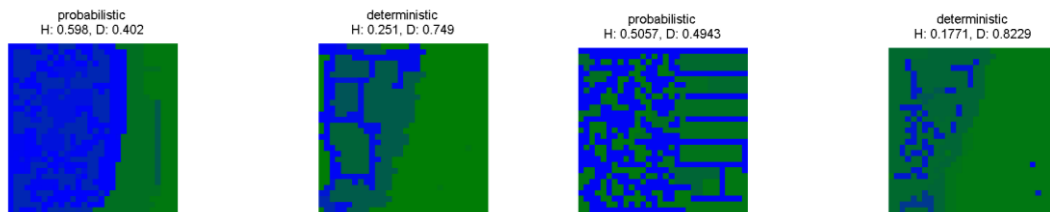
	$r=0$	$r=1$
$H,H$	$(v-2c)/2$	$(v-c/2)/2$
$D,D$	$v/2$	$v$
$D,H$	$0$	$1/4 v$
$H,D$	$v$	$v$



Rysunek 5: Dynamika replikatorów z zasobami dla modelu 1 oraz 2. Model jastrząb-gołąb. Dynamika zmian fenotypów oraz zasobów dla  $v=9$ ,  $c=6$ .

Do zaprezentowania gry z zasobami w przestrzeni wykorzystujemy MSG. Powstaje dodatkowa kratownica, na której rozgrywa się osobna gra z osobnymi regułami. Reguły mogą wykorzystywać wartości z każdej kratownicy i mogą być przedstawione zarówno w formie teoriogrowej symulacji jak i w każdej innej:

1. Osobniki, które są bardziej jastrzębiami zabierają tym mniej agresywnym tyle zasobów ile różnicy między nimi w sensie stopnia bycia jastrzębiem.
2. Gołąb uśrednia swoje zasoby, z tymi którzy mają zasobów więcej, proporcjonalnie do tego w jakim stopniu są gołębiami.
3. Zasoby ograniczamy do wartości z przedziału 0 do 1.



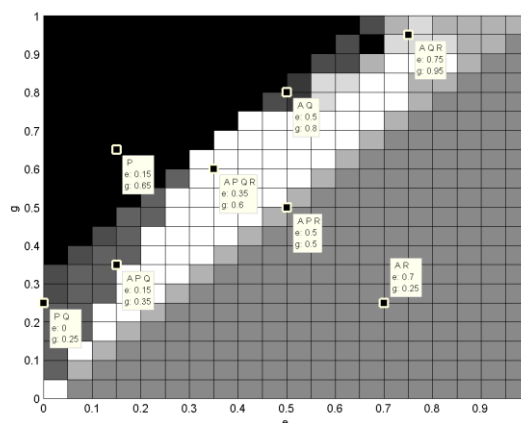
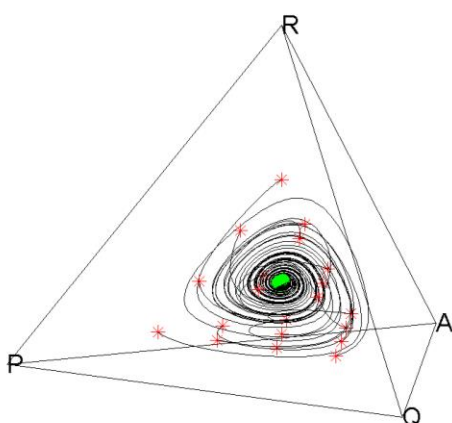
Rysunek 6: MSEG z zasobami, model 1 oraz model 2. Końcowe kratownice dla  $v=6$ ,  $c=9$ .

## 4.2. Połączenie produkcji czynników wzrostu oraz substancji cytotoksycznych

W [24, 26] zaproponowaliśmy model, który jest złożeniem jednych z pierwszych modeli nowotworowych zaproponowanych przez Tomlinsona [47, 48]. Rezultaty zarówno modelu nieprzestrzennego, jak i przestrzennego, zostały przedstawione również w [45].

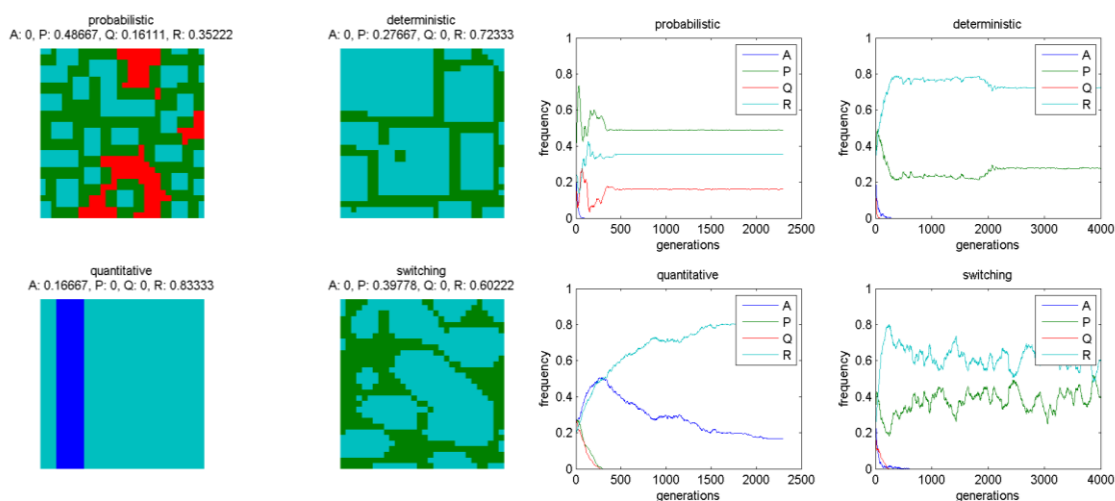
Strategie ↓	A	P	Q	R
A	$1-i+j$	$1+j-e+g$	$1+j-h$	$1+j$
P	$1-i+j-f$	$1-e-f+g$	$1-h$	$1-f$
Q	$1-i+j$	$1-e$	$1-h$	$1$
R	$1-i+j$	$1-e+g$	$1-h$	$1$

Fenotypy	Parametry
A - komórki produkują czynniki angiogenne (parakryny sposób)	$i$ – koszt produkcji czynników angiogennych
P – komórki produkują substancje cytotoksyczne przeciwko sąsiadującym komórkom	$j$ – korzyść z otrzymywania czynników wzrostu
Q – komórki są odporne na działanie substancji cytotoksycznych	$e$ – koszt produkcji cytotoksyn
R – komórki ani nie produkują substancji cytotoksycznych ani nie posiadają odporności (tożsame z A- w modelu angiogennym)	$f$ – negatywny wpływ substancji cytotoksycznych
	$g$ – zysk z zarażenia sąsiadującej komórki
	$h$ – koszt wytworzenia odporności

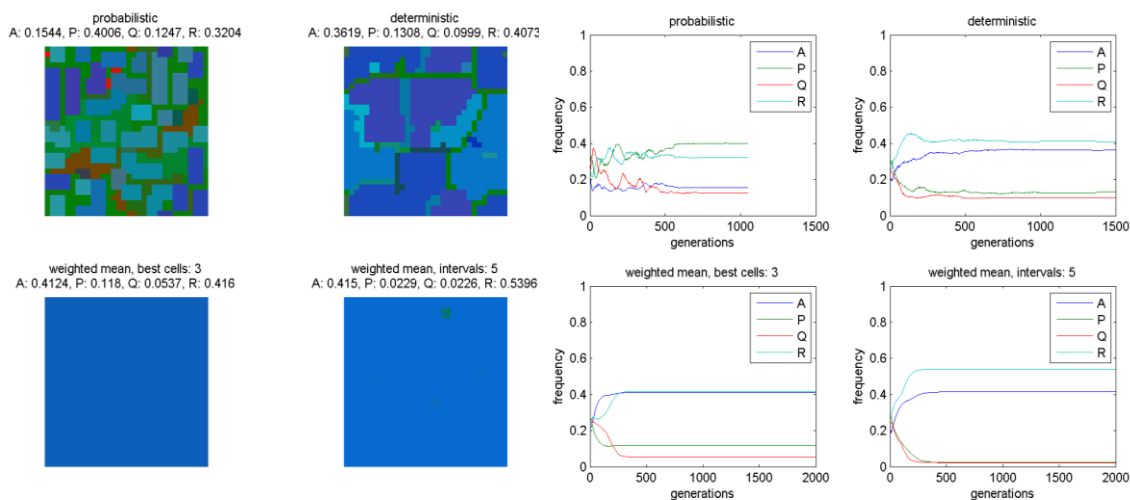


Rysunek 7: Dynamika replikatorów. Model połączenia produkcji czynników wzrostu oraz substancji cytotoksycznych. Simpleks dla  $i=0.3, j=0.4, e=0.3, h=0.1, f=0.4, g=0.4$  oraz wpływ zmian parametrów  $e$  oraz  $g$  ( $i=0.3, j=0.4, h=0.1, f=0.4$ ) na końcowy fenotypowy skład populacji

Dla czterofenotypowego modelu simpleks posiada trzy wymiary i jest reprezentowany przez czworościan. Kolejny fenotyp jak i nowe parametry komplikują oraz utrudniają analizę możliwych wyników, dlatego też dla takiego modelu warto zastosować przegląd możliwych struktur populacji dla zmiany wartości parametrów (Rysunek 7). Model ten został również zbadany dla gier przestrzennych (SEGT oraz MSEG). Przykładowe rezultaty są przedstawione na Rysunek 8 oraz Rysunek 9.



Rysunek 8: SEGT dla modelu połączenia produkcji czynników wzrostu oraz substancji cytotoksycznych. Końcowe kratownice oraz dynamika zmian fenotypów dla  $i=0.3, j=0.4, e=0.3, h=0.2, f=0.4, g=0.4$ .



Rysunek 9: MSEG dla modelu połączenia produkcji czynników wzrostu oraz substancji cytotoksycznych. Końcowe kratownice oraz dynamika zmian fenotypów dla  $i=0.3, j=0.4, e=0.3, h=0.1, f=0.4, g=0.4$ .

Również w ramach wprowadzenia do tego modelu została dokonana dokładna analiza wyników modeli unikania apoptozy, tworzenia czynników angiogennych oraz produkcji czynników wzrostu [47, 48]. Rezultaty zostały rozszerzone o wyniki dynamiki replikatorów

(simpleksy, wykresy czasowy, wpływ zmian parametrów na populację) oraz o wyniki gier przestrzennych SEGT oraz MSEG.

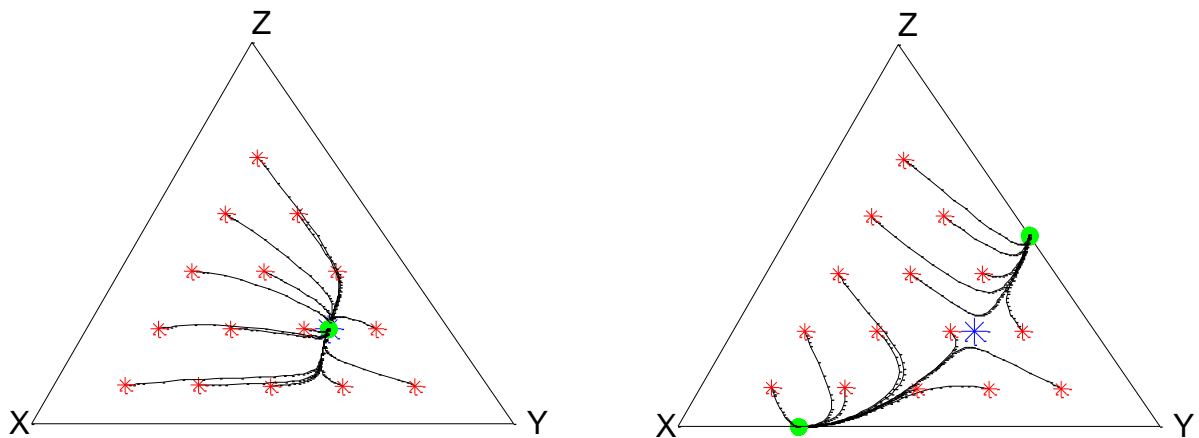
### 4.3. Popromienny efekt sąsiedztwa

Efekt sąsiedztwa (ang. *bystander effect*) [52, 53] polega na tym, iż komórki niepoddane bezpośrednio promieniowaniu będące w pewnym sąsiedztwie komórek napromieniowanych zachowują się tak jak byłyby napromieniowane. Model bazujących na tym zjawisku zaproponowaliśmy w [44].

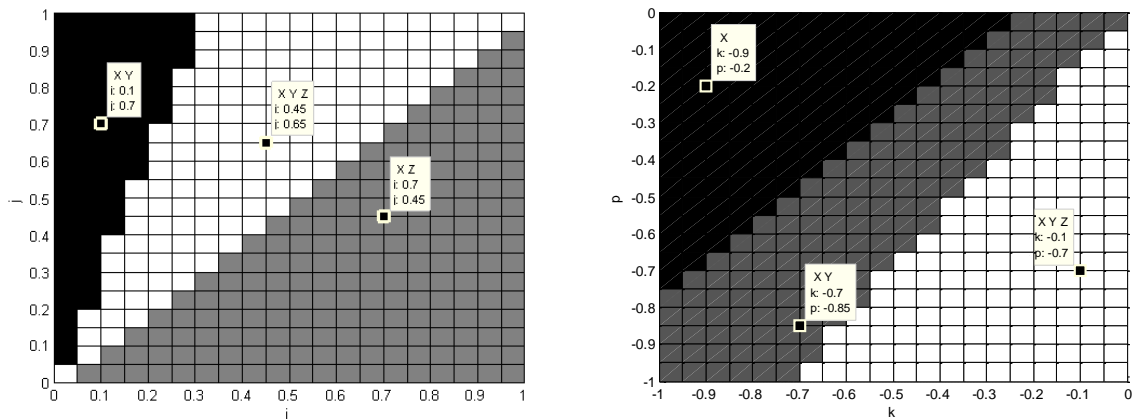
Strategie ↓	X	Y	Z
X	$1-k$	$1-i+j-p$	$1-p$
Y	$1+j-k$	$1-i+j$	$1+j$
Z	$1-k$	$1-i+j$	$1$

Fenotypy	Parametry
X – komórki, które poprzez działanie efektu sąsiedztwa zostają zesłane na szlak apoptozy	$k$ – zysk z „efektu sąsiedztwa” oraz koszt zesłania na ścieżkę apoptozy poprzez promieniowanie
Y – komórki, które pod wpływem efektu sąsiedztwa wytwarzają angiogenne czynniki wzrostu	$j$ – zysk z kontaktu z czynnikami wspomagającymi wzrost
Z – komórki neutralne	$i$ – koszt produkcji czynników wzrostu
	$p$ – zysk z odporności komórek na „efekt sąsiedztwa” (uniknięcie zejścia na szlak apoptozy) oraz koszt wynikający z wypracowania tej odporności; ujemna wartość parametru może sugerować sam koszt przejścia strategii komórek napromieniowanych

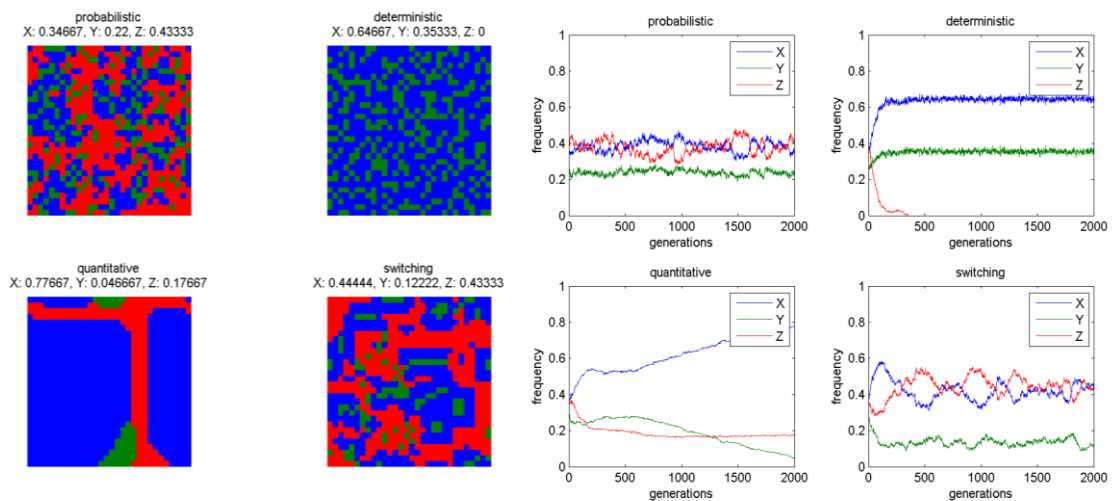
Podobnie jak w przypadku poprzednich modeli również ten został zasymulowany, a wyniki zbadane za pomocą dynamiki replikatorów (Rysunek 10 oraz Rysunek 11) oraz gier przestrzennych: SEGT (Rysunek 12) i MSEG (Rysunek 13). Interesującym rezultatem jest to, że podczas zmiany znaków wartości parametrów  $k$  oraz  $p$  punkt równowagi z atraktora zmienia się w repilera (Rysunek 10). W takiej sytuacji końcowy wynik w populacji jest zależny od początkowych częstotliwości wystąpień fenotypów.



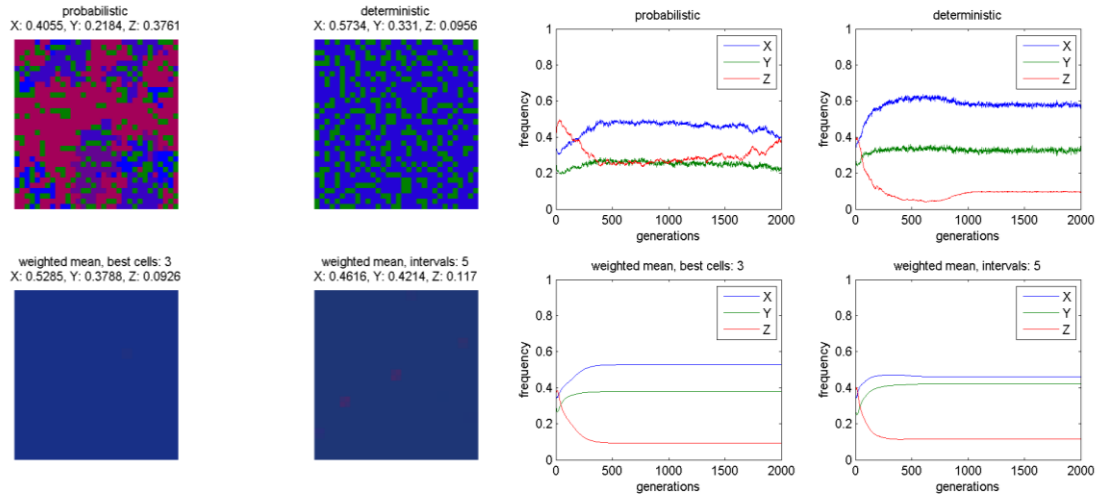
Rysunek 10: Dynamika replikatorów. Model popromiennego efektu sąsiedztwa. Simpleksy dla  $i=0.4, j=0.8, k=-0.1, p=-0.4$  oraz  $k=0.1, p=0.4$ .



Rysunek 11: Dynamika replikatorów. Model popromiennego efektu sąsiedztwa. Wpływ zmian zestawów parametrów  $i$  oraz  $j$  ( $k=-0.1, p=-0.3$ ), a także dla  $p$  oraz  $k$  ( $i=0.5, j=0.7$ ) na końcowy fenotypowy skład populacji.



Rysunek 12: SEGT dla modelu popromiennego efektu sąsiedztwa. Końcowe kratownice oraz dynamika zmian fenotypów dla  $i=0.5, j=0.7, k=-0.1, p=-0.3$ .



Rysunek 13: MSEG dla modelu popromiennego efektu sąsiedztwa. Końcowe kratownice oraz dynamika zmian fenotypów dla  $i=0.5$ ,  $j=0.7$ ,  $k=-0.1$ ,  $p=-0.3$ .

W ramach badań prowadzonych podczas przewodu doktorskiego podobne rozszerzenie modeli (dynamika replikatorów i SEGT) oraz analiza wyników została wykonana dla następujących modeli zjawisk związanych z rozwojem nowotworzenia: przerzutowanie oraz inwazja (model trój oraz czterofenotypowy) [8, 9], szpiczak mnogi kości [16], ewolucyjne podwójne wiązanie [10], interakcja nowotwór prostaty-zrąb [6]. Rezultaty oraz analiza zostały zaprezentowane głównie w [11], jak i w rozprawie doktorskiej.

## 5. Najważniejsze wyniki uzyskane w pracy

1. Zebranie oraz opisanie możliwych metod badań symulacyjnych (głównie poprzez reprezentacje graficzne wyników dynamiki replikatorów) modeli teoriogrowych.
2. Rozszerzenie przestrzennych gier ewolucyjnych (SEGT) o dodatkowe rodzaje reprodukcji (ilościowa oraz przełączająca).
3. Wprowadzenie mieszanych przestrzennych gier ewolucyjnych (MSEG), które umożliwiają uwzględnienie heterogeniczności komórek (osobników) wraz z nowymi rodzajami reprodukcji. Należy podkreślić, że teoria gier ewolucyjnych jest głównie wykorzystywana do badania zmian heterogeniczności nowotworu oraz wpływu tych zmian na dynamikę nowotworu wynikającą z interakcji komórek. Jednakże, heterogeniczność rozpatrywana jest na poziomie populacji zawierającej różne homogeniczne komórki, to jest oczywiście znaczącym ograniczeniem wynikającym z wykorzystania dynamiki replikatorów. Zastosowanie mieszanych przestrzennych gier ewolucyjnych pozwala na zamodelowanie heterogeniczności na poziomie komórkowym w populacji, co może dawać dokładniejsze odzwierciedlenie biologicznych zjawisk.

4. Uzależnienie macierzy wypłat w grach typu MSEG od dodatkowej przestrzennej symulacji otoczenia (zasobów). Symulacja elementów mikrośrodowiska nowotworu oraz uwzględnienie heterogeniczności komórek może dać nowe możliwości w symulacji terapii antynowotworowych poprzez zmianę dostosowania (macierzy wypłat) różnych komórek na kratownicy w różny sposób.
5. Zaproponowanie teoriogrowego modelu interakcji komórek dla popromiennego efektu sąsiedztwa oraz połączenie modeli produkcji cytotoksyn oraz czynników angiogennych.
6. Dodatkowa analiza możliwych rezultatów wybranych modeli za pomocą dynamiki replikatorów (z wykorzystaniem reprezentacji graficznych z punktu 1) oraz ich rozbudowa i analiza w przestrzennym ujęciu gier (SEGT oraz MSEG).

## 6. Literatura cytowana w pracy doktorskiej

- [1] A. R. Anderson, M. Hassanein, K. M. Branch, J. Lu, N. A. Lobdell, J. Maier, D. Basanta, B. Weidow, A. Narasanna, C. L. Arteaga, A. B. Reynolds, V. Quaranta, L. Estrada, A. M. Weaver, "Microenvironmental independence associated with tumor progression", *Cancer Res*, vol. 69, 8797-8806, Nov 15 2009.
- [2] K. Argasiński, "Metody teorii gier ewolucyjnych", *Kosmos*, vol. 58, 443-458, 2009.
- [3] R. Axelrod, D. E. Axelrod, K. J. Pienta, "Evolution of cooperation among tumor cells", *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, 13474-13479, Sep 5 2006.
- [4] L. A. Bach, S. M. Bentzen, J. Alsner, F. B. Christiansen, "An evolutionary-game model of tumour-cell interactions: possible relevance to gene therapy", *Eur J Cancer*, vol. 37, 2116-2120, Nov 2001.
- [5] L. A. Bach, D. J. T. Sumpter, J. Alsner, V. Loeschcke, "Spatial evolutionary games of interactions among generic cancer cells", *Journal of Theoretical Medicine*, vol. 5, 47-58, 2003.
- [6] D. Basanta, A. Deutch, "A game theoretical perspective on the somatic evolution of cancer," in *Selected Topics in Cancer Modeling: Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy*, ed, 2008, 1-16.
- [7] D. Basanta, H. Hatzikirou, A. Deutch, "Studying the emergence of invasiveness in tumour using game theory", *Eur. Phys. J. B.*, vol. 63, 393-397, 2008.
- [8] D. Basanta, M. Simon, H. Hatzikirou, A. Deutsch, "Evolutionary game theory elucidates the role of glycolysis in glioma progression and invasion", *Cell Prolif*, vol. 41, 980-987, Dec 2008.
- [9] D. Basanta, J. G. Scott, R. Rockne, K. R. Swanson, A. R. Anderson, "The role of IDH1 mutated tumour cells in secondary glioblastomas: an evolutionary game theoretical view", *Phys Biol*, vol. 8, 015016, Feb 2011.
- [10] D. Basanta, R. A. Gatenby, A. R. Anderson, "Exploiting evolution to treat drug resistance: combination therapy and the double bind", *Mol Pharm*, vol. 9, 914-921, Apr 2 2012.
- [11] D. Basanta, J. G. Scott, M. N. Fishman, G. Ayala, S. W. Hayward, A. R. Anderson, "Investigating prostate cancer tumour-stroma interactions: clinical and biological insights from an evolutionary game", *Br J Cancer*, vol. 106, 174-181, Jan 3 2012.

- [12] D. Basanta, A. R. Anderson, "Exploiting ecological principles to better understand cancer progression and treatment", *Interface Focus*, vol. 3, 20130020, Aug 6 2013.
- [13] D. T. Bishop, C. Cannings, "A generalized war of attrition", *J Theor Biol*, vol. 70, 85-124, Jan 7 1978.
- [14] K. Bohl, S. Hummert, S. Werner, D. Basanta, A. Deutsch, S. Schuster, G. Theissen, A. Schroeter, "Evolutionary game theory: molecules as players", *Mol Biosyst*, vol. 10, 3066-3074, Oct 28 2014.
- [15] B. Crespi, K. Summers, "Evolutionary biology of cancer", *Trends Ecol Evol*, vol. 20, 545-552, Oct 2005.
- [16] D. Dingli, F. A. Chalub, F. C. Santos, S. Van Segbroeck, J. M. Pacheco, "Cancer phenotype as the outcome of an evolutionary game between normal and malignant cells", *Br J Cancer*, vol. 101, 1130-1136, Oct 6 2009.
- [17] R. A. Gatenby, T. L. Vincent, "Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies", *Mol Cancer Ther*, vol. 2, 919-927, Sep 2003.
- [18] P. Hammerstein, R. Selten, "Game theory and evolutionary biology", *Handbook of game theory with economic applications*, vol. 2, 929-993, 1994.
- [19] H. Hatzikirou, G. Breier, A. Deutch, "Cellular automaton modeling of tumor invasion", *Computational Complexity*, 456-464, 2012.
- [20] J. Hofbauer, K. Sigmund, *Evolutionary Games and Population Dynamics*, 1998.
- [21] S. Hummert, K. Bohl, D. Basanta, A. Deutsch, S. Werner, G. Theissen, A. Schroeter, S. Schuster, "Evolutionary game theory: cells as players", *Mol Biosyst*, vol. 10, 3044-3065, Oct 28 2014.
- [22] T. Killingback, M. Doebeli, "Spatial evolutionary game theory: hawks and doves revisited", *Proceedings of the Royal Society of London Series*, vol. 263, 1135-1144, 1996.
- [23] M. Krzeslak, A. Swierniak, "Spatial evolutionary games and radiation induced bystander effect", *Archives of Control Science*, vol. 21, 135-150, 2011.
- [24] M. Krzeslak, A. Swierniak, "Extended game-theoretic model of interaction between tumour cells", *Proc of the 18 Nat. Conf. On Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Krynica Morska*, 83-90, 2012.
- [25] M. Krzeslak, A. Swierniak, "Extended spatial evolutionary games and induced bystander effect", *Information Technologies in Biomedicine*, vol. 3, 337-348, 2014.
- [26] M. Krzeslak, A. Swierniak, "Four Phenotype Model of Interaction between Tumour Cells", *Proceedings of IFAC World Congress, CapeTown*, vol. 19, 11536-11541, 2014.
- [27] Y. Mansury, T. S. Deisboeck, "The impact of "search precision" in an agent-based tumor model", *J Theor Biol*, vol. 224, 325-337, Oct 7 2003.
- [28] Y. Mansury, M. Diggory, T. S. Deisboeck, "Evolutionary game theory in an agent-based brain tumor model: exploring the 'Genotype-Phenotype' link", *J Theor Biol*, vol. 238, 146-156, Jan 7 2006.
- [29] M. Martin, "Can game theory explain invasive tumor metabolism?", *J Natl Cancer Inst*, vol. 101, 220-222, Feb 18 2009.
- [30] R. B. Mayerson, *Game theory: analysis of conflict*, 1997.
- [31] J. Maynard-Smith, G. R. Price, "The logic of animal conflict", *Nature*, vol. 246, 16-18, 1973.
- [32] J. Maynard-Smith, "The theory of games and the evolution of animal conflicts", *J Theor Biol*, vol. 47, 209-221, 1974.
- [33] J. Maynard-Smith, *Evolution and the theory of games*, 1982.



- [34] J. W. McEvoy, "Evolutionary game theory: lessons and limitations, a cancer perspective", *Br J Cancer*, vol. 101, 2060-2061; author reply 2062-2063, Dec 15 2009.
- [35] J. Miękisz, "Evolutionary game theory and population dynamics", *Multiscale Problems in the Life Sciences*, vol. 1940, 269-316, 2008.
- [36] J. Nash, "Non-cooperative games", *Annals of Mathematics*, vol. 54, 286-295, 1950.
- [37] M. Nowak, R. M. May, "Evolutionary games and spatial chaos", *Nature*, vol. 18, 826-829, 1992.
- [38] M. Nowak, R. M. May, "The spatial dilemmas of evolution", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 3, 35-78, 1993.
- [39] M. Nowak, K. Sigmund, "Chaos and the evolution of cooperation", *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 90, 5091-5094, Jun 1 1993.
- [40] M. Nowak, K. Sigmund, "Games on grids," in *The Geometry of Ecological Interactions: Simplifying Spatial Complexity*, U. Dieckmann, R. Law, and J. A. J. Metz, Eds., ed: Cambridge University Press, 2000, 135–150.
- [41] H. Ohtsuki, M. A. Nowak, "The replicator equation on graphs", *J Theor Biol*, vol. 243, 86-97, Nov 7 2006.
- [42] P. A. Orlando, R. A. Gatenby, J. S. Brown, "Cancer treatment as a game: integrating evolutionary game theory into the optimal control of chemotherapy", *Phys Biol*, vol. 9, 065007, Dec 2012.
- [43] J. M. Pacheco, F. C. Santos, D. Dingli, "The ecology of cancer from an evolutionary game theory perspective", *Interface Focus*, vol. 4, 20140019, Aug 6 2014.
- [44] A. Swierniak, M. Krzeslak, "Game theoretic approach to mathematical modeling of radiation induced bystander effect.", *Proc. of the 16 Nat. Conf. on Applications of Mathematics in Biology and Medicine, Krynica*, 99-105, 2010.
- [45] A. Swierniak, M. Krzeslak, "Application of evolutionary games to modeling carcinogenesis", *Math Biosci Eng*, vol. 10, 873-911, Jun 2013.
- [46] P. Taylor, L. Jonker, "Evolutionary stable strategies and game dynamics", *Math. Biosci.*, vol. 40, 145, 1978.
- [47] I. P. Tomlinson, "Game-theory models of interactions between tumour cells", *Eur J Cancer*, vol. 33, 1495-1500, Aug 1997.
- [48] I. P. Tomlinson, W. F. Bodmer, "Modelling the consequences of interactions between tumour cells", *Br J Cancer*, vol. 75, 157-160, 1997.
- [49] T. L. Vincent, Y. Cohen, "Evolution via Strategy Dynamics", *Theoretical Population Biology*, vol. 44, 1993.
- [50] J. von Neuman, O. Morgenstern, *Theory of games and economic behaviour*, 1944.
- [51] J. von Neuman, "Theory of self reproducing automata", *University of Illinois Press*, 1966.
- [52] M. Widel, W. Przybyszewski, J. Rzeszowska-Wolny, "Popromienny efekt sąsiedztwa, ważny element odpowiedzi na promieniowanie jonizujące - potencjalne implikacje kliniczne", *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, vol. 63, 377-388, 2009.
- [53] M. Widel, "Bystander effect induced by UV radiation; why should we be interested?", *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, vol. 66, 828-837, 2012.
- [54] E. C. Zeeman, "Population dynamics from game theory", *Global Theory of Dynamical Systems*, vol. 819, 471-497, 1979.
- [55] E. C. Zeeman, "Dynamics of the evolution of animal conflicts", *J Theor Biol*, vol. 89, 249-270, 1981.