



POLITECHNIKA ŚLĄSKA
KATEDRA INŻYNIERII I BIOLOGII SYSTEMÓW

ROZPRAWA DOKTORSKA

EWOLUCYJNE GRY PRZESTRZENNE
W MODELOWANIU ZJAWISK NOWOTWOROWYCH

Autor: Katarzyna Hajdowska
Promotor: dr hab. inż. Damian Borys
Gliwice, Wrzesień 2025

*Serdecznie dziękuję wszystkim osobom,
które wspierały mnie podczas pisanie tej pracy.
Szczególne podziękowania kieruję w stronę promotorów,
dr hab. inż. Damiana Borysa i prof. dr hab. inż. Andrzeja Świerniaka.*

Spis treści

1	Wstęp	7
1.1	Teoria gier	7
1.2	Teoria gier ewolucyjnych	8
1.3	Nowotwory i ich heterogeniczność	10
1.4	Modelowanie nowotworów w teorii gier	15
1.5	Dostępne oprogramowanie teorii gier	16
1.6	Cel i teza pracy	17
2	Metodologia	19
2.1	Opis programu GaTher3DEvo	19
2.2	Algorytm	21
2.3	Program GaTher3DEvo - wersja w języku Python	23
2.4	Wykorzystane siatki gry	25
2.5	Badane modele	26
3	Model Jastrząb-Gołąb	29
3.1	Model Jastrząb-Gołąb bez zasobów	29
3.2	Model Jastrząb-Gołąb z zasobami	32
3.3	Model Jastrząb-Gołąb z zasobami - badanie heterogeniczności	35
3.4	Dyskusja	53
4	Model raka prostaty	55
4.1	Opis modelu	55
4.2	Wyniki	56
4.3	Dyskusja	64
5	Model glejaka mózgu	65
5.1	Model glejaka bez uwzględnienia naczynia krwionośnego	65
5.2	Model glejaka mózgu z uwzględnieniem naczynia krwionośnego	79
5.3	Dyskusja	103
6	Model ewolucyjny terapii naprzemiennych	105
6.1	Opis modelu	105
6.2	Wyniki	106
6.3	Dyskusja	119
7	Podsumowanie	121
A		125
A.1	Wyniki gier przestrzennych dla funkcji okresowych dla modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami - badanie heterogeniczności	125
A.2	Wyniki gier przestrzennych dla funkcji $r(H)$ dla modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami - badanie heterogeniczności	135
A.3	Wyniki dla modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczynia krwionośnego - siatka gry w postaci naczynia krwionośnego	145

A.4	Wyniki dla modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczyń krwionośnego - siatka gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych	155
A.5	Wyniki dla modelu glejaka mózgu z uwzględnieniem naczyń krwionośnego - siatka gry w postaci naczyń krwionośnych	165
A.6	Wyniki dla modelu glejaka mózgu z uwzględnieniem naczyń krwionośnego - siatka gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych	172

Rozdział 1

Wstęp

1.1 Teoria gier

Teoria gier jest nauką o modelach matematycznych interakcji między racjonalnymi graczami [93]. Początkowo znalazła zastosowanie w takich dziedzinach, jak ekonomia, nauka o systemach czy informatyka, jednak później zaczęto ją wykorzystywać jako nauka o racjonalnym podejmowaniu decyzji u ludzi, zwierząt i komputerów [122]. Choć początki teorii gier sięgają roku 1928, kiedy John von Neumann wydał pracę opisującą dwuosobowe gry o sumie zerowej, jednak została uznana za dziedzinę nauki w 1944, gdy opublikował pracę o tytule *Theory of games and economic behaviour*. Krótko po tym, w roku 1951 John Nash stworzył podwaliny gier o sumie niezerowej.

Teoria gier bada interakcje między uczestnikami konfliktu interesów - graczami - a możliwe rozwiązania nazywa strategiami. Wynik (wypłata) zależy od wyboru strategii przez wszystkich graczy i jest zapisywany w macierzy wypłat. Grę można rozumieć jako sytuację, w której przynajmniej jeden gracz dążyć będzie do maksymalizacji (lub minimalizacji) wyniku [14]; każdy z graczy ma do wyboru jedną z przynajmniej dwóch strategii w przypadku gier skończonych. Istnieją dwie główne metody prezentowania gier: postać ekstensywna (w formie drzewa) i postać normalna przy wykorzystaniu macierzy wypłat.

	Współpraca	Zdrada
Współpraca	$-0.5, -0.5$	$-10, 0$
Zdrada	$0, -10$	$-5, -5$

Tabela 1.1: Przykładowa macierz gry dla dwóch graczy - macierz wypłat dla dylematu więźnia; pierwsza wartość w komórkach macierzy oznacza wypłatę dla gracza pierwszego, druga - dla drugiego.

Macierz wypłat jest najczęstszą formą prezentowania gier dwuosobowych. Macierz A opisuje rezultat procesu decyzyjnego, jeśli elementy a_{ij} określają rezultat rozgrywki dla decyzji i podjętej przez gracza D_1 spośród m możliwych decyzji oraz decyzji j podjętej przez gracza D_2 spośród n możliwych decyzji; macierz będzie miała wówczas wymiary $m \times n$. Gra taka zwykle zakłada, że gracze podejmują decyzje jednocześnie lub przynajmniej nie wiedzą, jakiego wyboru dokonał przeciwnik. Wypłata oznacza wynik gry dla danych decyzji graczy [124]. Przykładową macierz dla dwóch graczy zaprezentowano w tabeli 1.1.

Istnieje wiele rodzajów gier, między innymi:

- gra kooperacyjna/niekooperacyjna - gra ma charakter kooperacyjny, jeśli gracze są w stanie zawiązać wiążące zobowiązania względem siebie egzekwowane zewnętrznie, na przykład poprzez prawo umów [125]. Koncentruje się ona wówczas na analizie formowanych sojuszy, podejmowanych przez nie decyzji i łączonej wypłaty przezeń uzyskanej. Gry niekooperacyjne z kolei badają akcje i wypłaty każdego z graczy poprzez podejmowanie decyzji niezależnie i bez porozumienia z innymi graczami [27].

- gra symetryczna/asymetryczna - w przypadku gier symetrycznych, wypłata nie zmienia się w zależności od tożsamości gracza.
- gra o sumie zerowej/niezerowej - w grze o sumie zerowej, działania graczy nie mogą zwiększać ani zmniejszać dostępnych zasobów. Każda kombinacja strategii sumuje się do zera; gracze są swoimi antagonistami i są w stanie odnosić korzyści tylko kosztem innych. Przykładem takich gier jest większość gier planszowych, takich jak szachy i warcaby. Z kolei w przypadku gier o sumie niezerowej, takich jak dylemat więźnia (gra, w której gracz może zyskać, zdradzając przeciwnika, ale jeśli obaj zdradzą, to obaj tracą, przedstawiona w tabeli 1.1), zysk jednego gracza niekoniecznie oznacza stratę drugiego [98].
- gra symultaniczna/sekwencyjna - w grze symultanicznej ruchy obu graczy podejmowane są jednocześnie lub inni gracze są nieświadomi ruchów przeciwników przed wykonaniem swojego. W grze sekwencyjnej gracze mają wiedzę o wykonanym ruchu przeciwnika, co wpływa na ich proces decyzyjny [30].
- gra o informacji pełnej/niepełnej - w grze o informacji pełnej, gracze mają całą historię wykonanych do tej pory ruchów, z kolei w grze o informacji niepełnej zależność ta nie zachodzi [30].
- gra Bayesowska - w typowej grze, w której poszukiwana jest równowaga Nasha, gracze w pełni rozumieją cechy swoich przeciwników. W grze Bayesowskiej sytuacja jest odwrotna, przykładowo obrona i oskarżyciele na rozprawie nie znają wszystkich dowodów, zebranych przez swych oponentów [97].

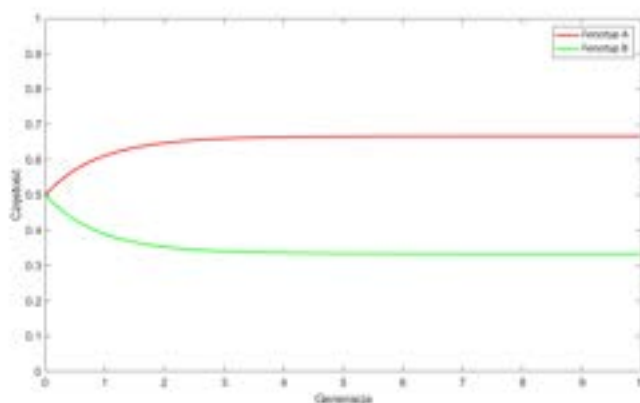
1.2 Teoria gier ewolucyjnych

Narodziny ewolucyjnej teorii gier były motywowane chęcią zrozumienia, dlaczego walki między samcami tego samego gatunku często nie kończą się poważnymi obrażeniami [77]. John Maynard Smith, twórca tej dziedziny, oraz George R. Price opisali ten fenomen jako *wojnę ograniczoną*: walka jest często zrytualizowana i wiąże się z zerowym lub prawie zerowym kontaktem fizycznym, a nawet jeśli dojdzie do bójki, to rzadko skutkuje to obrażeniami [129]. Stało to w opozycji do wcześniejszych założeń - początkowo myśłano, że było to motywowane ochroną gatunku [168].

Teoria gier ewolucyjnych różni się od standardowej podejściem do mechanizmu konfliktu i procesu formułowania strategii. Jednostka zwycięska w walce o ograniczone zasoby, terytorium czy samice pozostawia w przyszłych pokoleniach więcej materiału genetycznego - średni sukces reprodukcyjny [18], [20]. Strategia nie jest rozumiana jako sposób podejmowania decyzji, a zespół dziedziczonych cech (fenotyp) danego osobnika [83]. Podczas rozgrywki gracze stanowią część populacji i wchodzi z sobą w interakcję, co zwiększa lub zmniejsza szansę przekazania swoich genów następnemu pokoleniu [139]. Podobnie jak w tradycyjnej teorii gier, rozmiar macierzy wypłat zależy od liczby fenotypów; jego wartości uzyskuje się podczas interakcji jednostek.

	Fenotyp A	Fenotyp B
Fenotyp A	a_{11}	a_{21}
Fenotyp B	a_{12}	a_{22}

Tabela 1.2: Macierz wypłat dla przykładowego problemu ewolucyjnej teorii gier dla dwóch fenotypów.



Rysunek 1.1: Przykładowe przebiegi rozwiązań równań replikatorowych.

Przykładowa macierz problemu dla dwóch fenotypów została przedstawiona w tabeli 1.2. Warto pamiętać, że macierze można czytać zarówno wertykalnie jak i horyzontalnie (z punktu widzenia gracza, którego decyzje zapisane są w kolumnach, jak i tego, dla którego decyzje są w rzędach). W przedstawionej macierzy wypłat a_{12} oznacza wypłatę dla fenotypu A, jeśli napotka on fenotyp B. Średnie wartości dostosowań dla fenotypów wynoszą odpowiednio:

$$E(s_1, x) = a_{11} * x_1 + a_{12} * x_2,$$

$$E(s_2, x) = a_{21} * x_1 + a_{22} * x_2,$$

Średnie dostosowanie w populacji: $E(x, x) = E(s_1, x) * x_1 + E(s_2, x) * x_2$. Różnica między średnim dostosowaniem fenotypu a całej populacji decyduje o postaci równania replikatorów: $x'_i = x_i * (E(s_i, x) - E(x, x))$. Rozwiązanie tego równania można przedstawić w przestrzeni fazowej lub na przebiegach czasowych i stanowi on wykres dynamiki zmian częstości wystąpień. Przykładowe przebiegi rozwiązań dla równań replikatorów przedstawiono na rysunku 1.1.

Ewolucyjna teoria gier pozwala ocenić, czy populacja ma tendencję, by stać się jednorodną, czy niejednorodną. Jednocześnie równania dynamiki replikatorów pokazują rozwój populacji w czasie od stanu początkowego do równowagi, jeśli taka istnieje. Punkt równowagi - strategia ewolucyjnie stabilna, ESS - określa fenotyp, który w przypadku przyjęcia go przez większą część populacji, charakteryzuje się odpornością na wyparcie przez inny wrogi fenotyp [128]. Jednak ze względu na założenie doskonałego wymieszania nie uwzględnia lokalnych układów przestrzennych [137].

Przestrzenne gry ewolucyjne nie mają takiej wady [16], [136]. Dla każdego rozkładu fenotypów istnieje wiele sposobów rozmieszczenia komórek w przestrzeni i każdy z nich może dać inny wynik ze względu na interakcję tylko z sąsiadami (sąsiedztwo von Neumanna, sąsiedztwo Moore'a w 2D lub 3D; czasami rozszerzone sąsiedztwo o zwiększonym promieniu), a nie z całą populacją [16], [71]. Rozszerzenie przestrzennych gier ewolucyjnych, *mieszane przestrzenne gry ewolucyjne*, sprawia, że komórki nie składają się wyłącznie z jednego fenotypu; opisuje się je jako procentowy rozkład fenotypów, co można interpretować jako prawdopodobieństwo zastosowania danej strategii. Mieszane przestrzenne gry ewolucyjne oblicza się podobnie jak zwykłe przestrzenne gry ewolucyjne; co więcej, zwykłe przestrzenne gry ewolucyjne można też uznać za specjalną odmianę mieszanych przestrzennych gier poprzez narzucenie częstotliwości jednego fenotypu na 100%, a pozostałych na 0% [72]. Ponadto, o ile w rozwiązaniach równań replikatorów otrzymuje się przebiegi czasowe, jako że ich wynikiem są częstości występowania fenotypów, to w przypadku gier przestrzennych są to przebiegi uśrednione, ponieważ w celu otrzymania wykresu czasowego należy zliczyć komórki poszczególnych fenotypów i podzielić ich liczbę przez całość populacji w siatce gry.

W przypadku procesów biologicznych, a zwłaszcza opisu dynamiki rozwoju nowotworów, klasyczne podejście jest niewystarczające, ponieważ pomija przestrzenne rozmieszczenie fenotypów i lokalne interakcje. Z tego tytułu w niniejszej pracy analizowano przestrzenne gry ewolucyjne, które pozwalają uchwycić realne warunki panujące w mikrośrodku guza i jego heterogeniczność.

1.3 Nowotwory i ich heterogeniczność

Nowotwory stanowią jedną z najbardziej wyniszczających ludzki organizm chorób. Na choroby onkologiczne w roku 2020 zmarło prawie 10 milionów osób. Najczęściej występującym nowotworem był wówczas rak piersi (11.7% wszystkich nowotworów), następnie rak płuc (11.4%), rak jelita grubego (10.0%), rak prostaty (7.3%) i rak żołądka (5.6%); z kolei w przypadku najbardziej śmiertelnych nowotworów, prym wiodzie rak płuc (18.0%), następnie rak jelita grubego (9.4%), rak wątroby (8.3%), rak żołądka (7.7%) i rak piersi (6.9%) [39].

Nowotwór jest chorobą wieloczynnikową, obejmującą modyfikacje w genomie, na które wpływ ma środowisko. Cechami charakteryzującymi chorobę onkologiczną są: niezależność od sygnałów wzrostu, niereagowanie na sygnały zatrzymujące proliferację komórek, niekontrolowana replikacja, unikanie apoptozy, angiogeneza (możliwość tworzenia własnych naczyń krwionośnych) i zdolność penetracji innych tkanek (tworzenia przerzutów) [1]. Nowotwory dzielą się na złośliwe i niezłośliwe. Złośliwe to komórki znacznie odbiegające budową od prawidłowych tkanek cechujące się szybkim wzrostem, atypią (zespół nieprawidłowych cech w budowie komórki), zdolnością do tworzenia przerzutów (uszkodzenie ścian otaczających naczyń krwionośnych podczas wzrostu guza powoduje dostanie się do krwi komórek nowotworowych, które przemieszczają się do innych części ciała) i wznowy, z kolei niezłośliwe stanowią komórki niewiele się różniące od tkanki zdrowej, dobrze ograniczone, wolno rosnące przez nacisk na sąsiednie tkanki, bez możliwości tworzenia przerzutów i wznowy; nowotwory łagodne są całkowicie wyleczalne poprzez usunięcie [53].

Nowotwory mogą powstać praktycznie z każdej komórki ludzkiego ciała. Proces karcynogenezy zwykle trwa lata, jednak zależy to od rodzaju tkanki. Dzieli się na trzy następujące etapy:

- inicjacja - etap początkowy, w którym zachodzi pojedyncza mutacja DNA. Zwykle takie komórki są rozpoznawane i naprawiane, jednak w przypadku, gdy uszkodzenie jest zbyt poważne, komórka przechodzi proces apoptozy (śmierci zaprogramowanej) i umiera. Jeśli uszkodzenie DNA przejdzie niezauważone i komórka nie wejdzie na szlak apoptozy, wówczas od miejsca mutacji zależy, czy proces nowotworzenia będzie kontynuowany.
- promocja - etap, w którym następuje szybka proliferacja komórki uszkodzonej. Zachodzi, jeśli mutacja zaszła w obrębie genów krytycznych, odpowiedzialnych za kontrolę jej cyklu życiowego. Na tym etapie pojawiają się kolejne nienaprawiane mutacje.
- progresja - etap nieodwracalny, prowadzący do powstania nowotworu. Ilość mutacji rośnie i nakłada się, co powoduje powstanie tworów zdolnych do naciekania (penetracji otaczających tkanek) i tworzenia przerzutów.
- metastaza - etap rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych z guza pierwotnego do innych części ciała przez krwiobieg lub układ limfatyczny [127], [100].

Przeważająca większość nowotworów (90-95%) spowodowana jest mutacją wynikającą z czynników środowiskowych, reszta jest następstwem odziedziczonych skłonności. Do czynników środowiskowych, mogących wywołać mutacje w DNA komórek, zalicza się palenie, sposób żywienia i otyłość, infekcje, promieniowanie, brak aktywności fizycznej i zanieczyszczenie środowiska

[7]. W związku z tym, że większość nowotworów powodowana jest mutacją, zapadalność rośnie z wiekiem, jako że naturalnie zwiększa się ilość nagromadzonych uszkodzeń DNA [150]. Promieniowanie i niektóre związki chemiczne powodują nowotwory poprzez uszkodzenie DNA i mutacje - nazywa się je inicjatorami nowotworzenia. Przykładami są promieniowanie UV, substancje rakotwórcze w dymie tytoniowym i aflatoksyny. Palenie papierosów odpowiada za około jedną trzecią zgonów nowotworowych, w tym większość przypadków raka płuc. Inne substancje rakotwórcze, zwane promotorami nowotworzenia, przyspieszają podziały komórkowe, zwiększając ryzyko transformacji nowotworowej. Przykładami są estry forbolu oraz hormony, takie jak estrogeny, które podnoszą ryzyko raka endometrium i piersi. Niektóre wirusy również przyczyniają się do powstawania nowotworów, np. raka wątroby i szyjki macicy, które stanowią 10-20% przypadków nowotworów na świecie [34].

Zgodnie z tradycyjnymi poglądami, komórki rakowe nie reagują na normalne mechanizmy kontrolujące proliferację i unikają reakcji układu odpornościowego, ale współczesne badania pokazują, że te założenia są błędne. Istnieją trudności w precyzyjnej identyfikacji mutacji wywołujących raka oraz brak modeli *in vivo*, które umożliwiłyby śledzenie początków nowotworu. Złożoność biologii raka znajduje również odzwierciedlenie w licznych teoriach próbujących wyjaśnić jego pochodzenie i rozwój [85]. Teoria Mutacji Somatycznych sugeruje, że to mutacje w onkogenach lub genach supresorowych powodują raka [26]. Teoria Pola Organizacji Tkanekowej [132] z kolei twierdzi, że nowotworzenie to choroba organizacji tkanek, Atawistyczna Teoria Raka [38] stanowi, jakoby była to wywołana mutacją regresja do istniejących w zdrowych komórkach cechach nowotworów. Teoria Komórek Macierzystych Raka [121] zakłada, że rak wywodzi się z komórek podobnych do macierzystych pod względem posiadania zdolności do samoodnawiania i powodowania heterogenicznych linii komórek nowotworowych, które składają się na guz. Praca Otto Warburga [158] sugeruje, że powodem powstawania nowotworów jest niewystarczająca ilość tlenu; nowotwór postrzegany jest jako choroba metaboliczna. Wymienione teorie, choć zasadniczo się różnią, nie wykluczają się wzajemnie [85].

Nowotwory rozwijają się z pojedynczej komórki, która zaczyna niekontrolowanie się dzielić - jest to tzw. klonalność nowotworów. Dowodem na to jest analiza inaktywacji chromosomu X, wskazująca, że wszystkie komórki guza wywodzą się z jednej komórki macierzystej. Jednak komórka ta nie od razu posiada wszystkie cechy nowotworowe - rak rozwija się stopniowo, gromadząc kolejne mutacje. Proces nowotworzenia jest wieloetapowy i obejmuje mutacje oraz selekcję komórek o zwiększonej zdolności do proliferacji, przeżycia, inwazji i przerzutów. Początkowa mutacja prowadzi do nadmiernego wzrostu pojedynczej komórki, tworząc klonalną populację nowotworową. Kolejne mutacje dają niektórym komórkom przewagę selekcyjną, czyniąc je dominującymi. Selekcja klonalna sprawia, że nowotwór staje się coraz bardziej agresywny i złośliwy, co zwiększa ryzyko jego rozprzestrzeniania się w organizmie [34].

Ludzkość trapią ponad 200 różnych nowotworów, o różnych symptomach, zjadliwości i prognozach. Można je klasyfikować dwojako, na przykład poprzez ich pierwotną lokalizację (rak piersi, rak prostaty) lub na typ komórek nowotworowych:

- rak (carcinoma) - nowotwór mający swój początek w skórze lub tkankach wyścielających lub pokrywających organy wewnętrzne;
- mięsak (sarcoma) - nowotwór zaczyna się w tkankach łącznych lub podporowych;
- białaczka - nowotwór tkanek tworzących białe krwinki;
- chłoniak, czerniak (lymphoma, melanoma) - nowotwór układu limfatycznego;
- guz mózgu i rdzenia kręgowego - nowotwór centralnego układu nerwowego [151].

Na początku rozwoju nowotworu, nie daje on żadnych objawów; zaczynają się one pojawiać w miarę wzrostu guza i często są one niespecyficzne lub długo lekceważone przez chorych (np.

bóle brzucha czy głowy). W związku z tym ważne jest przeprowadzanie badań przesiewowych, w celu wychwycenia nowotworu w jak najwcześniejszym, dającym najlepsze prognozy stadium [117], [68].

Poziom rozwoju nowotworu - jak bardzo rozrósł się i czy przerzutował - opisuje się zazwyczaj poprzez klasyfikację TNM. Opiera się ona na ocenie najistotniejszych cech rozwoju choroby nowotworowej:

- T (tumor) - wielkości guza pierwotnego;
- N (node) - istnienia przerzutów w węzłach chłonnych;
- M (metastasis) - istnienia przerzutów odległych.

T ma skalę od 0 do 4, określającą wielkość i wpływ nowotworu na otaczające tkanki, gdzie 0 oznacza brak guza, a 1-4 rosnący wraz ze wzrostem numeru nowotwór pierwotny. N ma skalę od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak zajętych węzłów chłonnych, 1 pojedynczy przerzut, zajęty najbliższy węzeł chłonny, 2 więcej niż jeden zajęty węzeł chłonny ale mniej niż dla 3 i 3, gdzie doszło do przerzutów mnogich. M z kolei ma skalę binarną od 0 do 1, gdzie 0 oznacza brak przerzutów odległych, a 1 ich obecność [29], [48].

Na podstawie klasyfikacji klinicznej, lekarze przyporządkowują nowotwór do odpowiedniego stadium, oznaczającego jego poziom zaawansowania. Stadium 0 oznacza nowotwór przedinwazyjny, komórki anormalne proliferujące w ich normalnym miejscu. Stadium I z kolei oznacza nowotwór w początkowym stadium rozwoju, umiejscowione w jednej części ciała, możliwe do usunięcia przez operację; stadium II to nowotwór średniozaawansowany, zaawansowany lokalnie, który może być leczony poprzez chemioterapię, radioterapię lub operację; stadium III oznacza, że komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się do pobliskiego węzła chłonnego i ostatecznie stadium IV, gdzie nowotwór utworzył przerzuty dalekie do innego organu lub innej części ciała. Im wyższe stadium, tym prognoza jest gorsza [29], [48].

Proces tworzenia przerzutów, odpowiedzialnych za 90% zgonów związanych z rakiem, obejmuje kilka etapów: miejscową inwazję, przeniknięcie do układu krwionośnego lub limfatycznego, wynaczynienie do odległych narządów i tworzenie przerzutowych zmian. Komórki nowotworowe nabywają cechy migracyjne poprzez przejście nabłonkowo-mezenchymalne (EMT), chociaż rola EMT w przerzutach i oporności na chemioterapię jest przedmiotem debat [101].

Leczenie nowotworów jest różnorodne i zależy od typu guza, jego lokalizacji, stopnia zaawansowania, a także stanu zdrowia pacjenta i jego preferencji. Nie zawsze celem terapii jest wyleczenie pacjenta; czasem ma ona na celu jedynie przynieść mu ulgę i komfort [152]. Do metod leczenia zaliczyć można:

- chemioterapię - jest to leczenie przy pomocy leków cytostatycznych, czasem jednego, częściej wielu, często łączone z innymi metodami terapii. W większości przypadków, leki hamują podziały komórkowe poprzez uszkodzenie DNA i struktur za to odpowiedzialnych, co kieruje szybko dzielące się komórki (celowo nowotworowe, ale też komórki tworzące włosy i paznokcie) w stronę apoptozy. Leki te podawane są cyklami, które muszą być powtarzane, ponieważ nie zabijają one wszystkich komórek nowotworowych [157], [8].
- radioterapię - leczenie promieniowaniem jonizującym. Uszkadza ono DNA komórek nowotworowych, powodując katastrofę mitotyczną i śmierć komórek. W celu zmaksymalizowania dawki podanej guzowi i zminimalizowania ekspozycji tkanek zdrowych, wiązki promieniowania podawane są z różnych kątów i o różnej mocy. Zwykle leczenie obejmuje podanie pacjentowi dawki od 40 do 80 Gy rozłożonej w czasie (od 3 do 8 tygodni) [31].
- operację chirurgiczną - jest to leczenie wyłącznie dla dobrze odizolowanych nowotworów. Często podczas operacji usuwa się, oprócz guza, również pobliskie węzły chłonne. Dla

niektórych nowotworów usunięcie chirurgiczne jest wystarczające do wyleczenia pacjenta [114].

- terapię hormonalną - stosowaną przy nowotworach hormonozależnych, zmienia ona środowisko hormonalne poprzez eliminację lub ograniczenie działania hormonu albo znaczne zwiększenie jego stężenia [10], [104].
- terapię celowaną - leczenie celuje w białka, które kontrolują wzrost, podział i rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych. Leki stosowane w tej terapii to leki małocząsteczkowe, wystarczająco małe by przeniknąć do środka komórki, jeśli tam znajduje się dane białko, i monoklonalne przeciwciała, które mogą na przykład znaczyć komórki nowotworowe, by wspomóc system immunologiczny w ich identyfikacji i eliminacji, też umożliwiają im wzrost i dzielenie się czy prowadzą do samodestrukcji, albo przenoszą toksyny do tych komórek [96], [126].
- opiekę paliatywną - jest to opieka nad pacjentami w terminalnych stadiach choroby. Celem tu nie jest wyleczenie ani zatrzymanie postępów choroby, a ulżenie w bólu, poprawa jakości życia. Jednak, w przeciwieństwie do hospicjum, nie zakłada ona rezygnacji z leczenia nowotworu [47], [3].

Istotną właściwością nowotworów jest ich heterogeniczność. W najbardziej podstawowym znaczeniu, opisuje ona typy zmienności w komórkach guza [162]. W przeciwieństwie do tradycyjnego rozumienia nowotworu jako jednolitego tworzywa, oznacza ona guz niejednorodny wewnętrznie, składający się z wielu subpopulacji komórek różniących się mutacjami genetycznymi [148]. Poszczególne komórki guza wyróżniają się różnymi cechami biologicznymi – metabolizmem, proliferacją, mobilnością, ekspresją genów, morfologią czy potencjałem tworzenia przerzutów.

Heterogeniczność nowotworów można rozpatrywać na kilku poziomach: genetycznym, obejmującym różnorodność mutacji i zmian epigenetycznych; fenotypowym, odnoszącym się do odmiennych cech komórek w obrębie guza; oraz mikrośrodowiskowym, gdzie lokalne warunki, takie jak dostęp do tlenu, składniki odżywcze czy interakcje z komórkami odpornościowymi, wpływają na zachowanie poszczególnych subpopulacji [87]. Istotnym przejawem heterogeniczności jest także zróżnicowanie metaboliczne, obejmujące współistnienie komórek glikolitycznych i oksydacyjnych, którego dynamikę można opisywać za pomocą teorii gier ewolucyjnych [108]. Heterogeniczność obejmuje także różnorodność przestrzenną guza, w tym rozmieszczenie komórek odpornościowych, które modulują odpowiedź immunologiczną i wpływają na skuteczność terapii [43], [56]. Zrozumienie tych różnic jest kluczowe dla projektowania skutecznych immunoterapii.

Heterogeniczność stanowi główne źródło adaptacji guza i odporności na leczenie [88], [156]. Dzięki istnieniu zróżnicowanych fenotypów, guz może selektywnie przetrwać działanie leków i ponownie się odtworzyć, co jest jednym z kluczowych mechanizmów nawrotów nowotworów [37]. Ewolucyjne podejście do nowotworów traktuje interakcje między subpopulacjami komórek jako grę strategiczną, w której różne fenotypy konkurują i współdziałają, co umożliwia guzowi dynamiczne dostosowanie się do terapii [154]. Z drugiej strony, w środowisku naturalnym heterogeniczność może chronić przed dominacją agresywnych, inwazyjnych fenotypów [4], co wskazuje na rolę subpopulacji komórek mniej agresywnych w utrzymaniu równowagi guza.

Konsekwencje kliniczne heterogeniczności są istotne. Tradycyjne terapie, mające na celu całkowite zniszczenie guza, często zawodzą wobec populacji komórek odpornych na leczenie. W odpowiedzi na to rozwija się podejście terapii celowanej, które zamiast eliminować guz w całości, dąży do kontrolowania jego dynamiki poprzez utrzymanie heterogenicznej populacji komórek, ograniczając w ten sposób ekspansję agresywnych fenotypów [24]. Jednak takie strategie wymagają ostrożności – nieprawidłowe modulowanie populacji komórek może sprzyjać rozwojowi bardziej agresywnych subpopulacji [9]. W praktyce klinicznej rozważa się także stosowanie

terapii naprzemiennych lub adaptacyjnych, które celują w różne subpopulacje w określonej kolejności, minimalizując ryzyko selekcji opornych komórek.

Heterogeniczność wpływa także na rozwój guza i jego strukturę przestrzenną. Różnorodne subpopulacje mogą zajmować odmienne nisze mikrośrodowiskowe, a interakcje między nimi oraz z otaczającymi komórkami stromalnymi, naczyniowymi czy odpornościowymi determinują tempo wzrostu guza i jego zdolność do tworzenia przerzutów. Zrozumienie tej dynamiki jest kluczowe zarówno dla prognozowania przebiegu choroby, jak i projektowania skutecznych terapii spersonalizowanych [42].

Ewolucyjne gry przestrzenne pozwalają opisać, jak różne subpopulacje komórek nowotworowych współistnieją, konkurują i adaptują się w środowisku guza. Dzięki temu nie tylko lepiej wyjaśniają obserwowane w przyrodzie procesy, ale też otwierają drogę do tworzenia skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

Dwa następne podrozdziały zawierają podstawowe informacje dotyczące dwóch typów nowotworów, których modele będą analizowane w dalszej części pracy.

1.3.1 Rak prostaty

Rak prostaty (łac. *carcinoma prostatae*) jest drugim najczęściej diagnozowanym typem nowotworu u mężczyzn, ustępując jedynie rakowi płuca [106], [146]. Dotyka mężczyzn wszystkich ras i grup etnicznych [119], choć zapadalność różni się w zależności od rozpowszechnienia badania PSA, czyli oznaczenia stężenia swoistego antygenu sterczowego [146]. Zapadalność rośnie nieliniowo wraz z wiekiem, wynosząc około 5% w wieku lat 30, 15% dla osób w wieku 40-50 lat i 60% dla 85. roku życia [145].

Rak prostaty można zaklasyfikować jako wrażliwy lub niewrażliwy na androgeny, co definiuje możliwości leczenia [142]. W ogólności, raka prostaty leczy się poprzez chemioterapię, radioterapię, terapię hormonalną, zabieg chirurgiczny i krioterapię, a wybór zależy od charakteru guza, poziomu stężenia swoistego antygenu sterczowego, stopnia zaawansowania oraz prawdopodobieństwa wznowy. Dla leczenia raka prostaty o niskim ryzyku wznowy, zaleca się usunięcie prostaty i otaczających tkanek [15], z kolei dla nowotworów, które rozlały się poza prostatę, sugeruje się terapię hormonalną (kastację chemiczną lub chirurgiczną) [32]. Leczenie wiąże się z szeregiem skutków ubocznych, do których zaliczyć można zmęczenie, wypadanie włosów, zaburzenia erekcji, rozwój oporności na dalszą terapię, utrata masy mięśniowej, powiększenie piersi i kurczenie się narządów płciowych [84], [119].

Rak prostaty wykrywany jest w większości przypadków we wczesnym stadium, gdy nie daje jeszcze żadnych objawów [6]. Jeśli jednak jakieś występują, są one podobne do objawów łagodnego przerostu prostaty [89] - utrudnienie w oddawaniu moczu, pieczenie w cewce moczowej, uczucie niepełnego wypróżnienia, częste oddawanie moczu w nocy, bóle w okolicy krocza [6]. Rak diagnozowany jest zazwyczaj poprzez badanie przez odbyt i badanie PSA, jednak badanie fizykalne zostało określone jako o znacznie mniejszej skuteczności, aniżeli badanie poziomu antygenu [70].

Do czynników ryzyka zalicza się wiek, skłonności rodzinne oraz przynależność rasową i etniczną [79]. Wykazano również zależność między dietą bogatą w mięso lub nabiał [161], [79], chorobami przenoszonymi drogą płciową czy paleniem tytoniu [22] a zapadalnością na raka prostaty. Rokowania zależą od stopnia zaawansowania nowotworu, aczkolwiek 80% diagnoz jest dla guza ograniczonego do prostaty. Aż 99% pacjentów z taką diagnozą przeżywa 10 lat od tejże diagnozy [107], jednak gdy zostały wykryte przerzuty, wówczas wskaźnik przeżycia pięcioletniego spada do 60-80% dla przerzutów do sąsiednich części ciała i do 30-40% dla przerzutów dalekich [107].

1.3.2 Glejak

Glejak wielopostaciowy mózgu (łac. *Glioblastoma multiforme*) jest nowotworem centralnego układu nerwowego. Jest najbardziej agresywnym, a jednocześnie najczęściej występującym nowotworem, który ma swój początek w mózgu [69]. Co roku, u 5 do 6 osób na 100 000 diagnozuje się złośliwe guzy mózgu, z czego około 80% to glejaki złośliwe, do których zalicza się między innymi glejak wielopostaciowy. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania szacuje się na około 3:100 000, a rocznie diagnozowanych jest 10 000 przypadków. W chwili rozpoznania, średni wiek wynosi 64 lata, aczkolwiek może wystąpić u osób w każdym wieku [54]. Występuje on 1.5 raza częściej u mężczyzn niż u kobiet, oraz 2 razy częściej u osób rasy białej niż czarnej [5].

Leczenie tego nowotworu jest skomplikowane, jako że większość leków nie jest w stanie pokonać bariery krew-mózg, mózg sam w sobie ma ograniczoną zdolność autonaprawy oraz jest podatny na uszkodzenia podczas terapii (fizyczne uszkodzenie tkanki mózgowej podczas operacji, napromieniowanie otaczającej tkanki mózgowej podczas radioterapii), ponadto sam guz ma tendencje do naciekania, przez co jest trudny do odróżnienia od zdrowej tkanki, jest szybko rosnący oraz jego komórki istniejące w obszarach nieodtlenienia cechują się odpornością na radioterapię [118], [75], [153]. Od roku 2005, standardową terapią jest operacja, radioterapia i chemioterapia alkilująca [76]. Pacjenci poniżej 70. roku życia powinni być leczeni przez resekcję guza z maksymalnym marginesem, a następnie poprzez radioterapię i podanie leku przeciwnowotworowego temozolomidu (TMZ) [40]; wskaźnik przeżycia dwuletniego wzrósł z 10.4% do 26.5% po dodaniu leczenia tym środkiem do leczenia przez radioterapię [135].

Do najczęstszych symptomów glejaka mózgu zalicza się ataki padaczkowe, bóle głowy, nudności i wymioty, utratę pamięci, zmiany osobowości, nastroju i koncentracji czy zlokalizowane problemy neurologiczne, aczkolwiek rodzaj objawów zależy bardziej od umiejscowienia guza aniżeli jego właściwości patologicznych. Może szybko powodować objawy, ale czasem jest bezobjawowy, aż nie urośnie do ogromnych rozmiarów, gdzie następuje wzrost ciśnienia śródczaszkowego [5], [57]. Diagnozowany jest zazwyczaj poprzez kombinację tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i biopsji tkanek [165].

Przyczyna większości przypadków jest niejasna [90]. Najlepiej znanym czynnikiem ryzyka jest promieniowanie jonizujące; 5% rozwija się z odziedziczonych przypadłości [5], [130]. Glejak mózgu cechuje się bardzo złymi rokowaniami. Najczęstszy okres przeżycia po diagnozie to od 10 do 13 miesięcy, z czego mniej niż 1-3% przypadków przeżywa więcej niż 5 lat [147], [131]. Bez leczenia pacjent umiera zwykle w przeciągu kwartału [116]. Prognozę pogarsza wiek (>60 lat), z kolei lepszy początkowy stan zdrowia pacjenta i metylowany promotor genu MGMT (ze względu na większą wrażliwość na temozolomid) wiążą się z dłuższym przeżyciem [69], [86]. Śmierć następuje zwykle w wyniku nacieku guza z obrzękiem mózgu i zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym [69].

1.4 Modelowanie nowotworów w teorii gier

Ewolucyjna teoria gier była szeroko stosowana do modelowania progresji różnych nowotworów [13], [63], [62], [33], [99], [133], [160]. Bach *et al.* jako pierwsi wykorzystali przestrzenność i zastosowali procedurę iteracyjną podobną do przestrzennych gier ewolucyjnych do modelowania rozwoju komórek nowotworowych [16], jednak nie byli pierwsi w wykorzystaniu teorii gier w ogóle; Tomlinson i Bodner [144], [143] są autorami jednego z pierwszych modeli teoriogrowych guza. Postęp raka jest grą ewolucyjną i należy na nią tak patrzeć [160]. Równania dynamiki replikatorów wykorzystano do wyjaśnienia zjawiska nawrotu nowotworu [12] i wykorzystano je do zasugerowania chemioterapii adaptacyjnej lub ukierunkowanej na czynnik wzrostu [112] zamiast standardowego leczenia pełną dawką [167], [46], [64], [24], lub wykorzystanie modelu

Hawk-Dove w leczeniu białaczki [110]. Wykazano, że gry przestrzenne umożliwiają modelowanie wzrostu nowotworów o różnym rokowaniu [163], [164], [21].

Niestety, skuteczność ewolucyjnej teorii gier do modelowania wzrostu guza oraz wspomagania opracowania skutecznej terapii nowotworowej zależy jest od dokładnych danych o wielkości guza i jego składzie fenotypowym przed i podczas leczenia; obecnie brakuje technologii umożliwiającej śledzenie zmian fenotypów [160]. Ponadto, mimo istnienia wielu różnych modeli, nie zostały one jeszcze potwierdzone badaniami klinicznymi [155], [102], [24], [23]. Główne przeszkody obejmują brak finansowania, długotrwały monitoring pacjentów, konieczność współpracy z rządami i ubezpieczycielami oraz potencjalne konflikty z firmami farmaceutycznymi. Dodatkowo wyzwaniem są wysokie koszty badań, wymóg rozbudowanej infrastruktury klinicznej oraz potrzeba szkolenia zespołów w zakresie podejmowania decyzji terapeutycznych w czasie rzeczywistym [58].

1.5 Dostępne oprogramowanie teorii gier

Istnieje wiele programów, które pozwalają rozwiązywać problemy za pomocą narzędzi teorii gier. Jednym z najstarszych i najbardziej rozpowszechnionych jest program Gambit, którego początki sięgają lat osiemdziesiątych. Program ten umożliwia wyznaczanie równowagi Nasha w grach skończonych, zarówno w postaci normalnej, jak i ekstensywnej, i znajduje zastosowanie w ekonomii, politologii oraz biologii ewolucyjnej [91]. Działa wyłącznie na poziomie równań, bez możliwości badania rozmieszczenia przestrzennego. Obecnie program jest dalej rozwijany i oferuje kilka interfejsów, które ułatwiają pracę zarówno badaczom jak i programistom. Oprócz interfejsu graficznego do tworzenia i analizowania gier, Gambit zawiera także interfejs wiersza poleceń i bibliotekę Pythona, zwaną PyGambit, która z kolei pozwala na tworzenie gier i automatyczne wyznaczanie równowagi Nasha. Dzięki temu Gambit jest łatwy do zintegrowania z innymi narzędziami analitycznymi i wykorzystywany w bardziej złożonych symulacjach.

Równolegle rozwijany jest również Game Theory Explorer, przeglądarkowa wersja Gambita [115]. Narzędzie to pozwala na interaktywne tworzenie, wizualizację oraz analizę gier, co czyni je szczególnie przydatnym w dydaktyce i we wstępnych analizach badawczych. Tak samo jak Gambit, Game Theory Explorer działa wyłącznie na poziomie równań bez możliwości badania rozmieszczenia przestrzennego. Ostatnia wersja pojawiła się w 2016 roku i nie była od tego czasu rozwijana.

W środowisku Matlab szeroko wykorzystywany jest toolbox MatTuGames [92], który umożliwia analizę gier kooperacyjnych. Pakiet ten zawiera implementację klasycznych rozwiązań i pozwala na prowadzenie zaawansowanych obliczeń numerycznych. Znajduje zastosowanie w badaniach dotyczących podziału zasobów, negocjacji oraz w analizach systemów energetycznych i logistycznych. Nie posiada funkcjonalności przestrzennych.

Kolejnym przykładem jest Nashpy, biblioteka Pythona do obliczania punktów równowagi dla gier z dwoma graczami [66]. Biblioteka ta implementuje różne algorytmy wyszukiwania równowagi Nasha i umożliwia łatwą integrację z narzędziami do analizy danych i wizualizacji. Bywa stosowana w badaniach z zakresu ekonomii behawioralnej, modelowania konfliktów strategicznych oraz analizy interakcji w sieciach społecznych. Jako że biblioteka służy znajdowaniu punktów równowagi Nasha, symulacje odbywają się w przestrzeni abstrakcyjnej.

Do badania dynamiki współpracy wykorzystywana jest biblioteka Axelrod [67], która umożliwia symulację iterowanego dylematu więźnia. Zawiera ona dużą liczbę strategii oraz pozwala na przeprowadzanie turniejów i analizowanie wyników w długich horyzontach czasowych. Narzędzie to znalazło zastosowanie w badaniach dotyczących ewolucji współpracy, stabilności strategii, mechanizmów zaufania oraz dynamiki interakcji w sieciach społecznych i polityce międzynarodowej. Symulacje odbywają się w przestrzeni abstrakcyjnej, bez możliwości badania

rozmieszczenia przestrzennego.

Specjalistycznym oprogramowaniem stosowanym w biologii jest oprogramowanie o nazwie Morpheus [134], umożliwiające przeprowadzanie symulacji procesów przestrzennych z udziałem komórek. Program integruje różne podejścia modelowania, takie jak automaty komórkowe czy modele reakcji–dyfuzji, i pozwala analizować złożone procesy biologiczne. W badaniach onkologicznych wykorzystywano go do analizy interakcji między komórkami nowotworowymi a układem odpornościowym oraz do badania wpływu mikrośrodowiska guza na jego rozwój. Morpheus pozwala na modelowanie fenotypów w przestrzeni, ale nie zawiera wbudowanej dynamiki replikatorowej ani mechanizmów gier ewolucyjnych.

Oprócz tego, istnieje również otwartoźródłowe narzędzie GameAssay [61] (wykorzystane w artykule [62]). Stosowane jest ono do analizy gier ewolucyjnych w kontekście biologii nowotworów i pozwala na analizę interakcji między populacjami komórek. Łączy dane z eksperymentów z modelami matematycznymi, pomagając badać, jak komórki współpracują i konkurują ze sobą oraz jakie strategie terapeutyczne mogą być skuteczne. Symulacje odbywają się w przestrzeni abstrakcyjnej i koncentrują się na dynamice fenotypów w populacjach. Pozwala nie tylko na dopasowanie modeli do danych eksperymentalnych, ale też na identyfikację rodzaju gry ewolucyjnej rozgrywanej przez komórki. Dzięki temu można przeanalizować, jak różne warunki środowiskowe lub terapie zmieniają charakter interakcji międzykomórkowych i przewidywać potencjalne konsekwencje leczenia.

W teorii gier ewolucyjnych ważną rolę odgrywają narzędzia takie jak VirtualLabs [55], które służy do analizy dynamiki klasycznych gier, takich jak dylemat więźnia. Pakiet ten, dzięki interaktywnym wizualizacjom i symulacjom w czasie rzeczywistym, znajduje zastosowanie przede wszystkim w dydaktyce oraz w badaniach nad dynamiką populacyjną. Symulacje są prowadzone w przestrzeni dwuwymiarowej lub abstrakcyjnej.

Kolejnym przykładem jest Dynamo [113], skoncentrowane na analizie dynamiki replikatorów i innych procesów ewolucyjnych w populacjach. Umożliwia ono śledzenie przebiegów czasowych fenotypów oraz porównywanie różnych mechanizmów selekcji. Narzędzie to jest stosowane w badaniach nad strategiami ewolucyjnie stabilnymi - niemożliwymi do wyparcia przez inne fenotypy - oraz w analizach z zakresu ekonomii ewolucyjnej i biologii teoretycznej. Symulacje odbywają się w przestrzeni abstrakcyjnej, bez badania rozmieszczenia przestrzennego.

Wreszcie, szerokie zastosowanie znajduje środowisko NetLogo [159], które umożliwia implementację modeli agentowych i testowanie złożonych scenariuszy interakcji. Jego popularność wynika z niskiego progu wejścia oraz bogatej biblioteki gotowych modeli. NetLogo jest powszechnie używane zarówno w dydaktyce, jak i w badaniach naukowych, do symulacji dynamiki kooperacji w sieciach społecznych, analizy zachowań stadnych oraz badania wpływu struktury przestrzennej na ewolucję strategii. Symulacje umożliwiają badanie rozmieszczenia przestrzennego fenotypów w dwuwymiarowej przestrzeni i obserwację powstawania wzorców przestrzennych w wyniku interakcji między fenotypami. Choć NetLogo umożliwia przeprowadzenie symulacji w trójwymiarowej przestrzeni, to jego biblioteka modeli teoriogrowych jest nieistniejąca. Dokumentacja jest mniej rozbudowana, a wizualizacja i analiza wyników bardziej wymagająca niż w wersji dwuwymiarowej; co więcej, może wystąpić problem z kompatybilnością między wersjami programu.

Pomimo dostępności wielu narzędzi, nadal nie istnieje publicznie dostępne oprogramowanie umożliwiające symulacje gier przestrzennych w trzech wymiarach.

1.6 Cel i teza pracy

Celem niniejszej pracy było ukazanie potencjału przestrzennych gier ewolucyjnych jako narzędzia do modelowania dynamiki rozwoju nowotworów. Szczególny nacisk położono na uwzględ-

nienie struktury przestrzennej populacji komórek oraz wpływu lokalnego środowiska - w tym dostępności zasobów - na dynamikę rozwoju guzów nowotworowych.

Tezę pracy można sformułować następująco: uwzględnienie przestrzennej heterogeniczności oraz obecności struktur środowiskowych - takich jak strefy o zróżnicowanym dostępie do substancji odżywczych - pozwala uzyskać znacznie bardziej realistyczny obraz progresji nowotworu niż w przypadku tradycyjnych, nieprzestrzennych modeli opartych na równaniach replikatorów.

Przestrzenna heterogeniczność wynika z niejednorodnych warunków środowiskowych, tj. nieregularnych dostaw tlenu, składników odżywczych i hormonów, wynikających z chaotycznego unaczynienia, które tworzy różne nisze, w których komórki nowotworowe rozwijają się inaczej. Występuje też zjawisko lokalnej ewolucji klonalnej, jako że różne regiony guza mają różne warunki, do których się adaptują, tworząc różne subklony. Heterogeniczność ma poważny wpływ na wyniki leczenia nowotworów, utrudniając także ich diagnozowanie [17], [166].

W celu realizacji założeń badawczych, opracowano autorskie narzędzie symulacyjne Ga-Ther3DEvo, umożliwiające tworzenie i analizowanie trójwymiarowych siatek gry z dowolnym rozmieszczeniem fenotypów oraz przypisanie różnego poziomu dostępności zasobów do określonych obszarów siatki, co obrazuje strefy położone bliżej lub dalej od naczynia krwionośnego. Program pozwala także na modelowanie wpływu naczyń krwionośnych poprzez definiowanie stref dostarczających substancje odżywcze, co czyni symulacje bliższymi warunkom biologicznym. Program umożliwia zarówno przeprowadzanie symulacji, jak i generowanie wizualizacji oraz analizowanie dynamiki zmian wartości częstości fenotypów w czasie. Funkcje, takie jak definiowanie nieregularnych siatek, obsługa wielu fenotypów czy zróżnicowane przestrzennie strefy dostępów do zasobów, umożliwiły przeprowadzenie złożonych eksperymentów, które nie byłyby możliwe przy użyciu dostępnych wcześniej narzędzi.

Analizie poddano wybrane modele teorii gier, w tym model Jastrzęb-Gołąb, model raka prostaty oraz model glejaka wielopostaciowego. Zbadano zarówno dwu- i trójwymiarowe siatki gier, skupiając się na wpływie rozmieszczenia przestrzennego fenotypów, dostępności zasobów i lokalnych interakcji między komórkami.

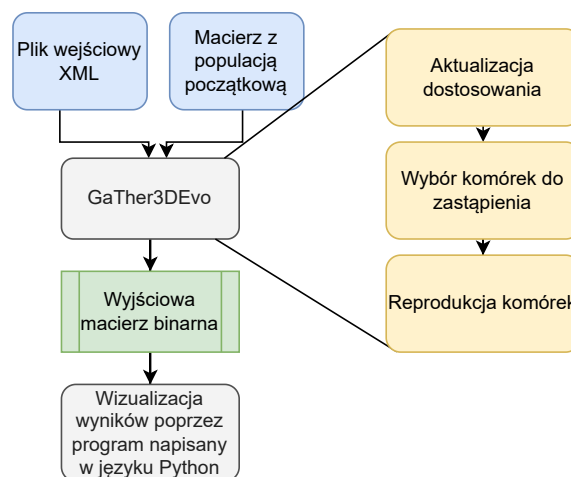
Część wyników została już opublikowana oraz zaprezentowana na konferencjach naukowych: [52], [50], [138], lub znajduje się w recenzji [51]. Odpowiednie cytowania zostały uwzględnione w miejscach, w których omawiane są wyniki związane z publikacjami.

Rozdział 2

Metodologia

2.1 Opis programu GaTher3DEvo

Program, opracowany w ramach tej pracy do przeprowadzania symulacji gier ewolucyjnych przestrzennych wybranych modeli, jest według naszej wiedzy obecnie jedynym oprogramowaniem, zdolnym do przeprowadzenia obliczeń oraz wyświetlenia wyników dla przestrzennych siatek gier trójwymiarowych. W ramach realizacji badań powstały dwie wersje programu - pierwszą opisano w niniejszej części, kolejną w podrozdziale 2.3.



Rysunek 2.1: Schemat blokowy programu.

Program napisany w pierwotnej wersji składa się z dwóch części: głównej, napisanej w języku C, która służy do przeprowadzania obliczeń, oraz interfejsu użytkownika stworzonego w języku Python, służącego do analizy wyników. Schemat blokowy programu prezentujący ogólny schemat blokowy przedstawiony jest na rysunku 2.1. Ze względu na możliwość zastosowania obliczeń równoległych przez zrównoleglenie części kodu możliwego do wykonania wielowątkowego, oprogramowanie cechuje się stosunkowo krótkim czasem wykonywania obliczeń. Oczywiście przyspieszenie obliczeń można uzyskać jedynie w przypadku zastosowania procesorów wielowątkowych. Obecnie szeroko wykorzystuje się do różnorodnych obliczeń (zwłaszcza w dziedzinie sztucznej inteligencji i tzw. głębokiego uczenia) akceleratory graficzne. Jednak w tym projekcie nie zdecydowano się na ich wykorzystanie z kilku powodów. Po pierwsze duży przyrost prędkości obliczeń obserwowany jest jeśli wykorzystuje się obliczenia w pojedynczej precyzji lub gorszej, w przypadku symulacji komputerowych gdzie zazwyczaj wykorzystywana jest podwójna precyzja akceleratory GPU nie zawsze są dobrym wyborem. Po drugie, i może istotniejsze, czas obliczeń nawet z wykorzystaniem jednostek kilku-rdzeniowych (do obliczeń wykorzystywano komputery kilkudziesięcio-rdzeniowe) jest krótki lub, w przypadku większych

siatek, rozsądny.

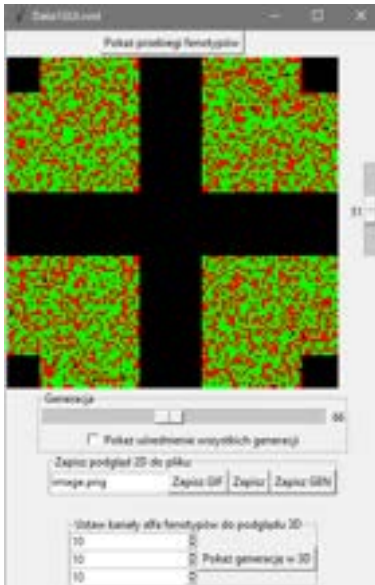
Konfiguracyjny plik wejściowy w formacie XML jest potrzebny do obu części programu; przykład tego pliku widoczny jest na liście 2.1:

Listing 2.1: Przykładowy plik XML z parametrami

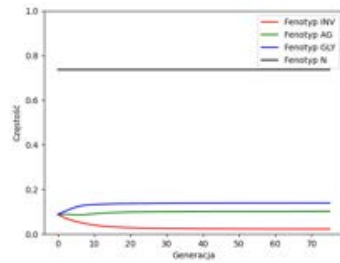
```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<data>
  <inputs>
    <dimension>2</dimension><!--wymiar-->
    <size>10</size><!--rozmiar-->
    <MSEG>0</MSEG><!--0-SEG; 1-MSEG-->
    <maxgeneration>500</maxgeneration> <!--liczba
      generacji-->
    <mortality>0.1</mortality> <!--śmiertelność-->
    <updating>1</updating><!--0-asynchroniczna;
      1-półsynchroniczna; 2-synchroniczna-->
    <neighbourhood>0</neighbourhood> <!--0-von Neumanna;
      1-Moore'a-->
    <reproduction>2</reproduction><!--0-probabilistyczna;
      1-deterministyczna; 2-średnia ważona-->
    <param>3</param><!--liczba komórek do średniej
      (dla reprodukcji średniej ważonej)-->
    <resources v="6" c="9" param1="0.0" param2="1.0"
      param3="300">step</resources><!--funkcja zasobów-->
    <payoff>
      <row r="0">2 1.5 4</row>
      <row r="1">3 1 0</row>
      <row r="2">3 1 3</row>
    </payoff><!--tablica wypłat-->
  </inputs>
  <outputs>
    <save-path>outputFile</save-path><!--ścieżka zapisu-->
  </outputs>
</data>
```

Użytkownik może wobec tego zdefiniować następujące parametry: rozmiar oraz liczbę wymiarów siatki gry, czy gra jest mieszaną grą ewolucyjną (MSEG) czy tylko przestrzenną (SEG), liczbę generacji, metodę wyboru komórek do zastąpienia, śmiertelność komórek (wyłącznie do metody półsynchronicznej), metodę reprodukcji, parametr oznaczający liczbę najsilniejszych sąsiadów (do metody reprodukcji średniej ważonej), typ sąsiedztwa, ścieżkę zapisu oraz macierz wypłat wraz z parametrami oraz funkcją zmiany zasobów do gry Jastrząb-Gołąb z zasobami (opisanej w podrozdziale 3.2). Do funkcji tych zalicza się np. funkcję skokową, liniową, sinusoidalną, zależną od występowania populacji Jastrzębi w całej populacji i wyłącznie w sąsiedztwie komórki.

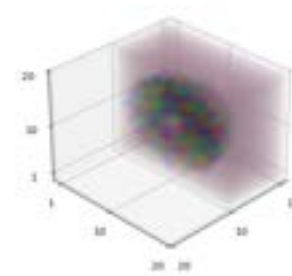
Jako parametr wejściowy programu w języku C podaje się powyższy plik XML. Co iterację, tj. wykonaniu trzech kroków algorytmu opisanego w podrozdziale 2.2, dokonywany jest zapis rozmieszczenia populacji w pliku binarnym oraz procentowy rozkład fenotypów w pliku CSV. Po obliczeniu założonej liczby iteracji program zwalnia pamięć. Następnie, w celu analizy wyników, można uruchomić skrypt w języku Python, gdzie tak samo jak w przypadku programu do wykonywania obliczeń należy jako parametr wejściowy podać plik XML.



(a) Główne okno graficznego interfejsu użytkownika.



(b) Przykładowe przebiegi czasowe fenotypów w populacji.



(c) Trójwymiarowa siatka gry.

Interfejs użytkownika zaprezentowany jest na rysunku 2.2a. W środkowej części wyświetlony jest rozkład fenotypów w siatce gry, dla danej generacji i warstwy (w przypadku gry trójwymiarowej), ustawianej przy pomocy suwaków. Przycisk *Pokaż uśrednienie wszystkich generacji* pozwala obejrzeć iloraz sumy wartości fenotypów przez liczbę generacji, z kolei *Pokaż przebiegi fenotypów*, pokazany na rysunku 2.2b pokazuje procentowe współczynniki częstości występowania wszystkich fenotypów. Oprócz tego istnieje możliwość zapisu (danej warstwy przez wszystkie generacje w formacie GIF, danej generacji i danej warstwy w dowolnym formacie oraz pierwszej, środkowej i ostatniej generacji środkowej warstwy) oraz doboru wartości transparentności poszczególnych fenotypów przy kostce trójwymiarowej i podgląd 3D, przykładowo zademonstrowany na rysunku 2.2c. Jest to trójwymiarowa siatka gry przecięta w połowie (dla lepszej wizualizacji rozkładu wewnątrz siatki); cyfry przy osiach oznaczają numery warstw poszczególnych osi.

Pierwotna wersja programu została stworzona przez studenta Politechniki Śląskiej Marka Bonka, jako część jego pracy magisterskiej, złożonej w 2020 roku [25]. Konieczne było jednak całkowite przeprogramowanie, w tym dodanie funkcjonalności, by móc wykorzystać oprogramowanie do wykonania obliczeń. Dodano obsługę stref - program dla każdej komórki wybranej do zastąpienia sprawdza jej pozycję w siatce gry, a następnie porównuje z odpowiednim plikiem CSV, w jakiej strefie komórka się znajduje. Na podstawie numeru strefy pobierana jest odpowiednia macierz wypłat, również z pliku CSV. Całkowicie zrealizowano również działanie programu dla liczby fenotypów $n > 3$.

2.2 Algorytm

Program GaTher3DEvo wykonuje w pętli trzy kroki algorytmu:

- aktualizację dostosowania;
- wybór komórek do zastąpienia;
- reprodukcję komórek.

Pętla kończy się po osiągnięciu zadanej w pliku XML liczby iteracji (generacji).

2.2.1 Aktualizacja dostosowania

Na początku program aktualizuje dostosowanie komórek w siatce poprzez obliczenie wzoru 2.2.1 dla każdej komórki w siatce:

$$Fitness = \sum_{q=1}^N \sum_{i=1}^F \sum_{j=1}^F f(i, j) * x_{ip} * x_{jq} \quad (1)$$

gdzie:

- N - liczba sąsiadów danej komórki,
- F - liczba fenotypów,
- $f(i, j)$ - wypłata za zastosowanie strategii i przeciwko strategii j ,
- x_{ip} - współczynnik występowania fenotypu i w komórce p ,
- x_{jq} - współczynnik występowania fenotypu j w sąsiadującej komórce q [72].

Dostosowanie może być też rozumiane jako siła komórki w danym sąsiedztwie.

Liczba sąsiadów wynika z zastosowanego typu sąsiedztwa i liczby wymiarów gry. Przykładowo, sąsiedztwo von Neumanna uznaje za sąsiadów wyłącznie te komórki, które graniczą z centralną komórką krawędziami - w związku z tym, w grze dwuwymiarowej każda komórka ma czterech, a w trójwymiarowej sześciu sąsiadów. Z kolei sąsiedztwo Moore'a zakłada, że sąsiadem jest każda komórka granicząca z centralną krawędzią bądź wierzchołkiem, w związku z tym w dwóch wymiarach sąsiadów jest ośmiu, a w trzech - dwudziestu sześciu. W programie skrajne komórki są swoimi sąsiadami, by nie zmniejszać szans na reprodukcję przez mniejszą liczbę sąsiadów.

Sąsiedztwa mogą mieć też większy promień. Wówczas liczba sąsiadów zwiększa się.

2.2.2 Wybór komórek do zastąpienia

Po obliczeniu dostosowania, program przystępuje do wyboru komórki bądź komórek do zastąpienia według jednej z poniższych metod:

- metoda asynchroniczna - w każdym pokoleniu, jedna losowa komórka w całej siatce umiera i jest zastępowana w kroku reprodukcji;
- metoda półsynchroniczna - w każdym pokoleniu, każda komórka w siatce ma szansę (zwyczajowo 10%) umrzeć i zostać zastąpiona;
- metoda synchroniczna - w każdym pokoleniu każda komórka w siatce umiera i jest zastępowana.

2.2.3 Reprodukacja komórek

Ostatnim krokiem jest reprodukcja komórek. Program wybiera komórkę, która ma zastąpić umierającą według jednej z poniższych metod:

- deterministyczna - wybierany jest najsilniejszy sąsiad komórki, tj. ten o najwyższej wartości dostosowania;
- probabilistyczna - wybierany jest sąsiad, którego iloraz wartości dostosowania podzielony przez sumę dostosowań sąsiadów jest najwyższy;

- średnia ważona - wybierany jest nie jeden sąsiad, a komórka obliczona na podstawie średniej ważonej, gdzie ilość najsilniejszych sąsiadów jest parametrem, a ich dostosowania stanowią wagi. Wynikiem jest komórka o procentowym rozkładzie fenotypów, dlatego jest stosowany wyłącznie w mieszanych grach ewolucyjnych (MSEG).

2.3 Program GaTher3DEvo - wersja w języku Python

Z uwagi na obecne trendy w rozwoju oprogramowania, które skupiają się na uproszczeniu procesu ewentualnej kompilacji i instalacji, zdecydowano o stworzeniu wersji programu GaTherEvo3D w języku Python.

Zapewnia to znacznie prostszy proces instalacji, niż w przypadku implementacji w języku C, a także dało możliwość stworzenia bardziej przyjaznego interfejsu użytkownika oraz pliku wsadowego w formacie YAML. Kod w Pythonie działa nieznacznie wolniej niż oryginał stworzony przy użyciu języka C, łącząc prostotę tego języka z wydajnością wykonywania obliczeń. Dzięki zastosowaniu dynamicznego analizatora składni (z ang. parser) użytkownik potrzebuje jedynie podstawowych umiejętności programistycznych, aby samodzielnie tworzyć macierze teorii-growe. Program umieszczono w repozytorium GitHub, gdzie znajduje się szczegółowy poradnik instalacji i obsługi oprogramowania. Algorytm można też przetestować na klastrze obliczeniowym Ocean Code (DOI: 10.24433/CO.4135265.v1).

Program, tak jak oryginał, obsługuje strategie czyste i mieszane. Pozwala na wczytanie uprzednio przygotowanej siatki gry, jak i daje możliwość wygenerowania losowej, z zadeklarowaną w pliku YAML częstością występowania fenotypów. Zaimplementowano wszystkie opisane w rozdziale 2.2 metody aktualizacji dostosowania, wyboru komórek do zastąpienia i reprodukcji, a także sąsiedztwo Moore’a i von Neumanna.



Rysunek 2.3: Najważniejsze karty interfejsu użytkownika: A: Plot game array (rozmieszczenie fenotypów na dwuwymiarowej siatce gry); B: dodatkowy moduł do wizualizacji trójwymiarowych siatek gier; C: Average game array (uśrednienie położenia fenotypów przez generacje); D: Time course plot (przebieg czasowy fenotypów); E: Avg. Time course plot (uśrednienie wyników z wybranych powtórzeń eksperymentu). Rysunek umieszczony również w artykule [51].

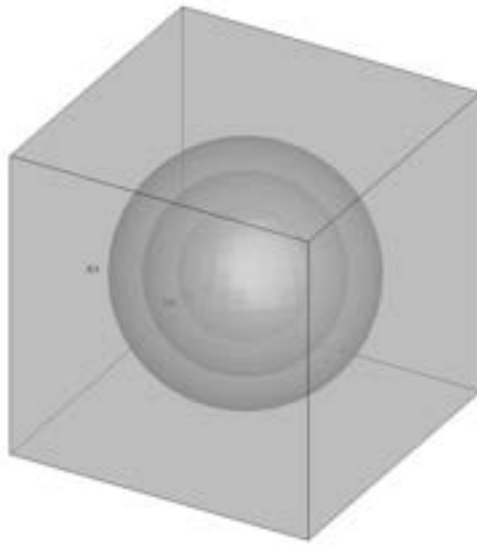
Interfejs graficzny użytkownika składa się z pięciu kart, pokazanych na rysunku 2.3.

- *Experiment information* pozwala na szybkie sprawdzenie parametrów eksperymentu;
- *Plot game array* pozwala obserwować rozmieszczenie fenotypów w kolejnych generacjach, zarówno w dwóch wymiarach, jak i w trzech (jeśli gra jest trójwymiarowa); wizualizacja w trzech wymiarach nie jest jednak zalecana dla macierzy o rozmiarze większym niż 20 w związku z długim czasem generowania i nieczytelnością wizualizacji 2.3A) i B);
- *Average game array* uśrednia wyniki dla liczby generacji określonej suwakiem, dzięki czemu można zauważyć preferowane przez fenotypy punkty siatki 2.3C);
- *Time course plot* to przebieg czasowy 2.3D)
- *Avg. Time course plot* to nowość w porównaniu do oprogramowania w języku C - umożliwia ocenę stabilności eksperymentu oraz wizualizację słupków błędów, uzyskanych poprzez uśrednienie wyników z wybranych powtórzeń 2.3E).

Program został szerzej opisany w artykule [51], który obecnie znajduje się w recenzji.

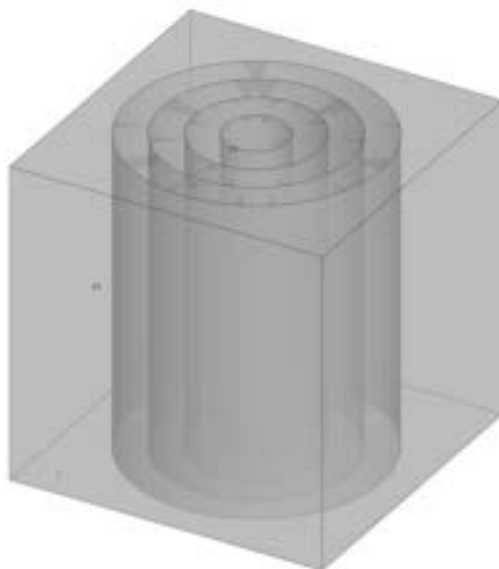
2.4 Wykorzystane siatki gry

W symulacjach nowotworów wykorzystano 6 siatek gry: 3 dwuwymiarowe i 3 trójwymiarowe, będące w istocie zrealizowaniem siatek dwuwymiarowych w przestrzeni trójwymiarowej. Są to: model kuli, model pojedynczego naczynia krwionośnego, model przecinających się naczyń krwionośnych. Strefa 1 oznacza środek naczynia krwionośnego, z kolei strefy 2, 3 i 4 są w zasięgu wpływu tego naczynia i dostarczane są do nich składniki odżywcze, hormony i tlen - najwięcej do najbliższej naczyniu strefy 2, najmniej do najbardziej oddalonej strefy 4. Strefa 5 znajduje się poza zasięgiem wpływu naczynia i jest strefą jałową; jedynie komórki zdrowe są w stanie tam przetrwać.



Rysunek 2.4: Siatka gry - kula.

Przez kulę rozumie się siatkę gry z okręgiem (bądź kulą) o promieniu równym 10, który oznacza strefę 1, a następnie trzema pierścieniami o promieniu odpowiednio 20, 30 i 40 ze środkami w miejscu środka kuli, będące strefami 2, 3 i 4, zatopionymi w kwadracie (sześciacie) o boku równym 100 odpowiadającym strefie 5. Opisana trójwymiarowa siatka gry widoczna jest na rysunku 2.4. Choć w organizmie nie występują kuliste naczynia krwionośne, model ten wykorzystano, by wykazać istnienia różnic między modelem dwuwymiarowym (okręgiem) a trójwymiarowym (kulą).



Rysunek 2.5: Siatka gry - z uwzględnieniem naczynia krwionośnego.

Przez naczynie krwionośne rozumie się siatkę gry z walcem o promieniu równym 10 biegnącym przez całą siatkę gry, który oznacza strefę 1, a następnie trzema pierścieniami o promieniu odpowiednio 20, 30 i 40 ze środkami w miejscu środka walca, będące strefami 2, 3 i 4, zatopionymi w kwadracie (sześciacie) o boku równym 100 odpowiadającym strefie 5. Opisana trójwymiarowa siatka gry widoczna jest na rysunku 2.5. Siatka gry przedstawia częsty przypadek naczynia krwionośnego otoczonego tkanką.

Przez przecinające się naczynia krwionośne rozumie się dwa naczynia krwionośne opisane wyżej i zaprezentowane na rysunku 2.5, przecinające się pod kątem prostym w środku siatki gry. Ze względu na trudność w jasnym przedstawieniu siatki, zrezygnowano z umieszczania w pracy rysunku. Siatka gry przedstawia rozgałęzienia naczynia krwionośnego.

2.5 Badane modele

W niniejszej pracy przebadano następujące modele:

- model Jastrząb-Gołąb bez zasobów - jest to najprostszy model teoriogrowy, jego badanie ma na celu wykazanie różnic w symulacji siatek gry dwu- i trójwymiarowej. Model opisany w rozdziale 3.1;
- model Jastrząb-Gołąb z zasobami - poprzez dodanie do prostego modelu zasobów wprowadzono środowisko zależne od czasu (możliwe jest również wykorzystanie funkcji zasobów zależnej od ilości Jastrzębi), lecz nie uwzględnia ono rozmieszczenia przestrzennego. Badanie miało na celu wykazanie różnic między modelem podstawowym a modelem rozszerzonym. Model opisany w rozdziale 3.2;
- model Jastrząb-Gołąb z zasobami – badanie heterogeniczności – w modelu tym wprowadzono zmienność zasobów w czasie za pomocą funkcji $r(t)$ (skokowych, liniowych, okresowych, funkcje zależne od częstości fenotypu Jastrzębi $r(H)$). Celem analizy było zbadanie wpływu zmian zasobów na populację oraz porównanie wyników uzyskanych metodą równań replikatorów i gier przestrzennych. Model opisany w rozdziałach 3.3;
- model raka prostaty - stworzony przez You *et al.* [164] model raka prostaty uwzględnia istnienie stref z różnym nasyceniem substancjami odżywczymi (tu: testosteronem). Ba-

danie miało na celu wykazanie poprawnego działania programu GaTher3DEvo i różnic między wynikami dla poszczególnych modeli. Model opisany w rozdziale 4;

- model glejaka mózgu bez uwzględnienia naczyń krwionośnych - zaproponowany przez Basantę *et al.* model glejaka mózgu opisuje jedynie zależności między fenotypami nowotworu bez uwzględnienia wpływu naczyń krwionośnych. Badanie miało na celu wykazanie różnic między wynikami symulacji przestrzennej a standardowej analizy. Model opisany w rozdziale 5.1;
- model glejaka mózgu z uwzględnieniem naczyń krwionośnych - model uwzględnia istnienie stref o różnym poziomie zawartości składników odżywczych (tu: tlenu). Celem badania było pokazanie różnic między wynikami dla różnych modeli i wymiarowości siatki gry. Model opisany w rozdziale 5.2.
- model ewolucyjny terapii naprzemiennych - model zaproponowany przez Basantę *et al.*, eksplorujący wykorzystanie terapii naprzemiennych jako efektywnego sposobu leczenia nowotworów poprzez uniknięcie rozrostu fenotypu agresywnego. Model opisany w rozdziale 6.

Symulacje przeprowadzono przy pomocy oprogramowania GaTher3DEvo, które umożliwia analizę zmian dynamiki fenotypów zarówno w czasie jak i w przestrzeni. Jest to nowatorskie rozwiązanie, gdyż klasyczne równania replikatorów nie biorą pod uwagę przestrzennego rozmieszczenia fenotypów. Gry przestrzenne pozwalają na uchwycenie efektów lokalnych interakcji i heterogeniczności, co pozwala na symulację warunków bliższym rzeczywistym. Poprzez wykorzystanie różnych typów i konfiguracji siatki gry i warunków początkowych, możliwe było nie tylko przeanalizowanie, jak różne czynniki środowiskowe wpływają na dynamikę rozwoju guza, ale także zrozumienie, dlaczego proste modele nie są w stanie oddać złożoności nowotworów. Dzięki ujęciu przestrzennemu możliwe staje się modelowanie terapii w sposób realistyczny.

Rozdział 3

Model Jastrząt-Gołąb

3.1 Model Jastrząt-Gołąb bez zasobów

3.1.1 Opis modelu

Model Jastrząt-Gołąb jest najprostszym modelem ewolucyjnej teorii gier, stworzonym przez Johna Maynarda Smitha w 1982 [41]. Opisuje on dwa fenotypy zachowań - prosocjalny Gołąb (altruistyczny, defensywny, kooperacyjny) i antisocjalny Jastrząb (egoistyczny, ofensywny), które konkurują o ograniczone zasoby [128]. Model ujawnia paradoks ewolucyjny - jeśli dobór naturalny opiera się na konkurencji, wówczas cechy altruistyczne nie powinny ewoluować. Model może być opisany przy pomocy poniższej macierzy wypłat (tabela 3.1):

Strategia ($\rightarrow$)	Jastrząb	Gołąb
Jastrząb	$(v - c)/2$	v
Gołąb	0	$v/2$

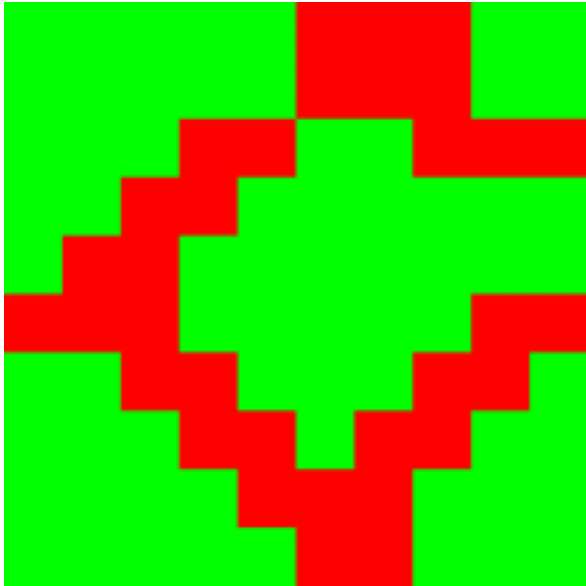
Tabela 3.1: Macierz wypłat dla modelu Jastrząt-Gołąb.

Zmienna v oznacza zysk z wygranej, c z kolei - koszt, straty, rany odniesione w walce, niekoniecznie przegraną. Jeśli Jastrząb napotka Gołębia, to ten ucieka uzyskując zerową wypłatę, a Jastrząb bierze całość nagrody, z kolei jeśli spotka innego Jastrzębia, wówczas obaj uzyskują połowę zysku pomniejszoną o koszt. Gołąb, napotkawszy Gołębia, podzieli się po równo zdobyczą. Z macierzy wynika, że jeśli zyski z wygranej są większe niż straty, to wówczas strategią zwycięską jest strategia agresywna, a Gołębie, nawet jeśli pojawiają się w populacji na drodze mutacji lub migracji, będą na gorszej pozycji; z kolei jeśli koszt przewyższa zyski, to strategia Gołębia kontra inny Gołąb jest bardziej opłacalna, niż strategia Jastrzębia kontra inny Jastrząb, jednak dalej zysk Jastrzębia z napotkania Gołębia jest większy, niż Gołąb i inny Gołąb. Homogeniczna populacja Gołębi może z powodzeniem zostać usunięta przez kilka Jastrzębi, wygrywających każdy konflikt bez walki. Z kolei homogeniczna populacja Jastrzębi przegra z kilkoma Gołębiami - Gołębie co prawda nic nie zyskują, uciekając od napastnika, ale jest to lepsze rozwiązanie niż ujemne wypłaty związane z ciągłą walką z innymi agresywnymi osobnikami, która wybucha bez przerwy w populacji składającej się praktycznie wyłącznie z Jastrzębi. Z tego powodu żadna czysta strategia nie jest stabilna dla $v < c$, a ewolucja dążyć będzie do różnorodności fenotypów [81]. Z kolei dla $v > c$ strategia Jastrzębi staje się stabilna i populacja będzie dążyła do jednorodności.

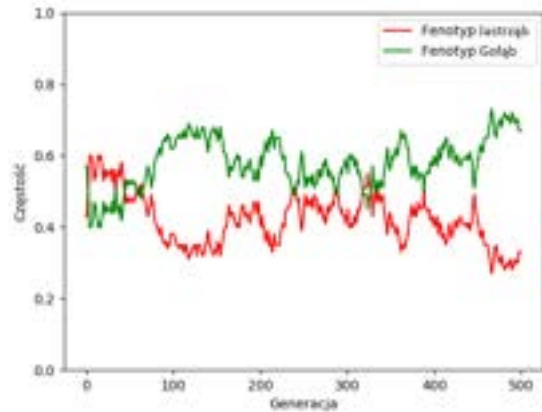
3.1.2 Wyniki

W tym podrozdziale zaprezentowane są wybrane wyniki dwu- i trójwymiarowej symulacji modelu Jastrząt-Gołąb bez zasobów. Na rysunkach kolor czerwony oznacza fenotyp Jastrząb, zielony Gołąb. Populacja początkowa jest losowa, choć początkowe częstości występowania fenotypów są takie same i wynoszą 50%. Zastosowano sąsiedztwo von Neumanna. W przypadku

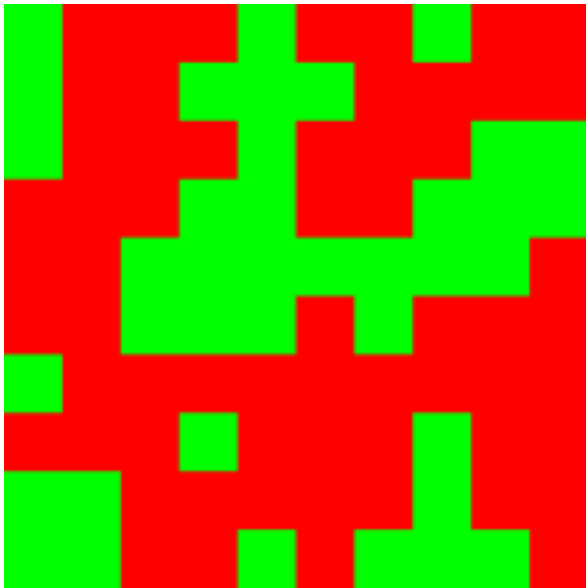
rysunków przedstawiających symulację siatki trójwymiarowej, przedstawiają one zawsze środkową warstwę gry ze względu na trudność w jasnym przedstawieniu siatek trójwymiarowych w dwóch wymiarach. Rozmiar siatki gry wynosi 10x10 komórek.



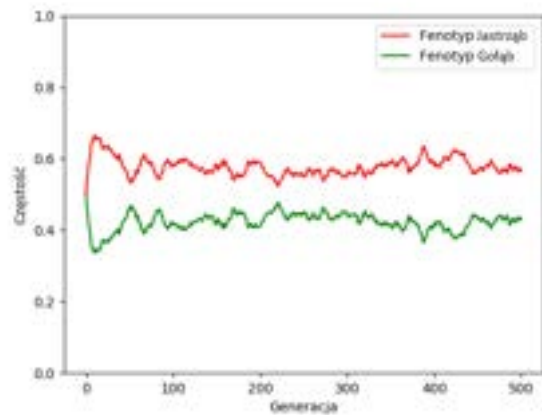
(a) Wynik przestrzenny dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry dwuwymiarowej.



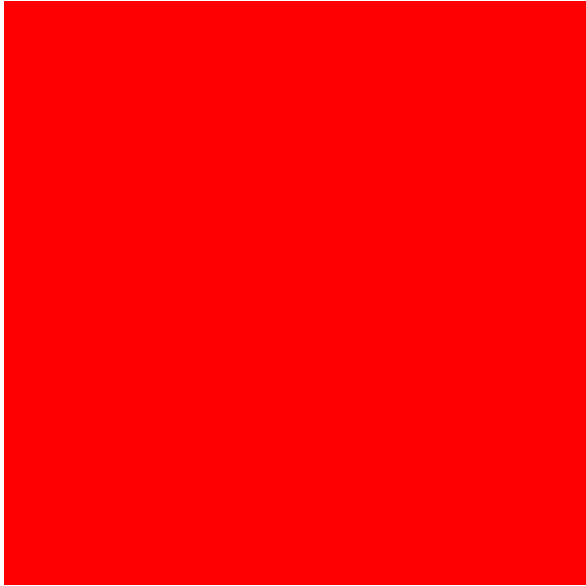
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry dwuwymiarowej.



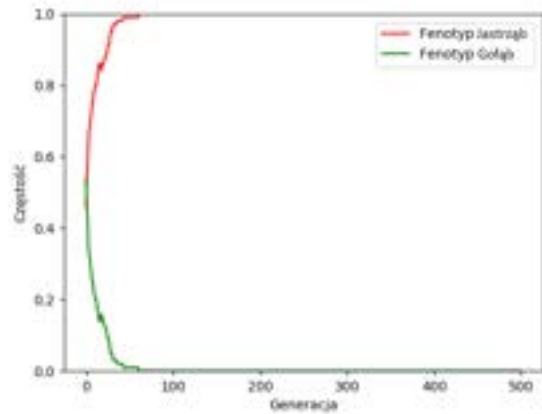
(c) Wynik przestrzenny dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry trójwymiarowej.



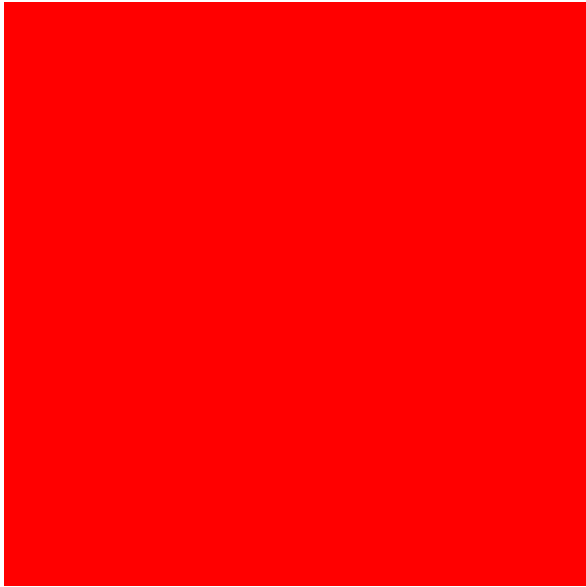
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry trójwymiarowej.



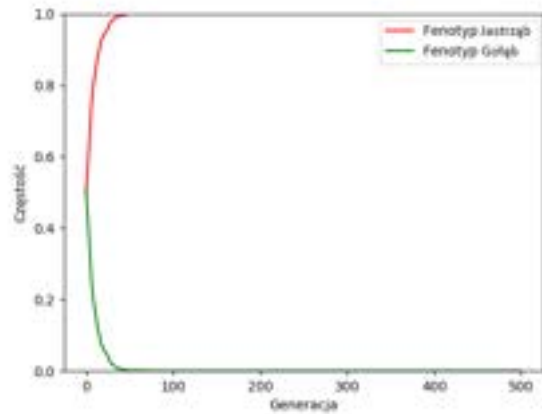
(e) Wynik przestrzenny dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry dwuwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry dwuwymiarowej.



(g) Wynik przestrzenny dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry trójwymiarowej.



(h) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry trójwymiarowej.

Rysunek 3.1: Porównanie wyników dla różnych wartości zmiennych dla modelu Jastrzab-Gołąb bez zasobów - symulacja dwu- i trójwymiarowa.

Porównując wyniki dla gry dwu- i trójwymiarowej, w przypadku zestawu zmiennych $v = 6$, $c = 9$ zaszła zmiana w zakresie dominującego fenotypu. Dla gry dwuwymiarowej (rysunek 3.1b) dominującym fenotypem jest pasywny Gołąb, z kolei dla gry trójwymiarowej (rysunek 3.1d) wygrywa agresywny Jastrzab. Z kolei dla zestawu zmiennych $v = 9$, $c = 6$ dominującym fenotypem pozostaje Jastrzab niezależnie od ilości wymiarów gry (rysunki 3.1f, 3.1h). Dodatkowo, w obu przypadkach fenotyp zielony jest usuwany.

3.2 Model Jastrząb-Gołąb z zasobami

3.2.1 Opis modelu

Model z zasobami wprowadza parametr, który można rozumieć jako ukryte przed Jastrzębiami pożywienie dla Gołębi [141], oraz następujące założenia:

- Jastrzębie są lepiej dostosowane (bardziej agresywne), gdy parametr zasobów ma małą wartość;
- Gołębie zyskują na dostosowaniu, gdy parametr zasobów ma dużą wartość (większa ilość dostępnego pożywienia ogranicza agresję Jastrzębi);
- dla dużej wartości parametru zasobów, Jastrzębie ponoszą koszt eskalacji a Gołębie dzielą się korzyściami.

Model może być opisany przy pomocy poniższej macierzy wypłat (tabela 3.2):

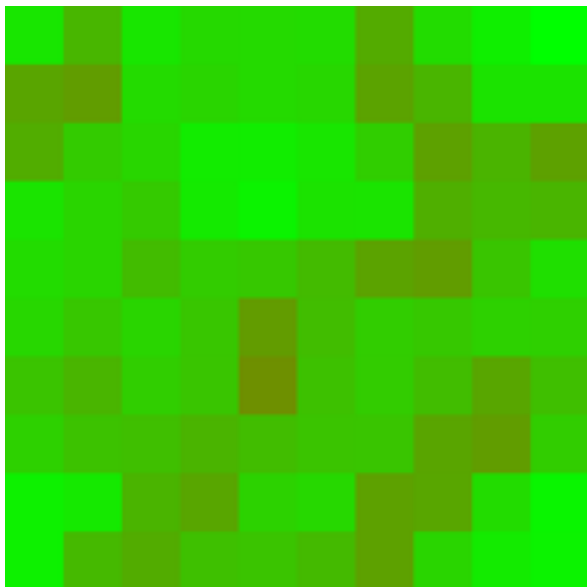
Strategia ($\rightarrow$)	Jastrząb	Gołąb
Jastrząb	$(v-c)/2$	v
Gołąb	$r^*(v/4)$	$(r+1)^*v/2$

Tabela 3.2: Macierz wypłat dla modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami.

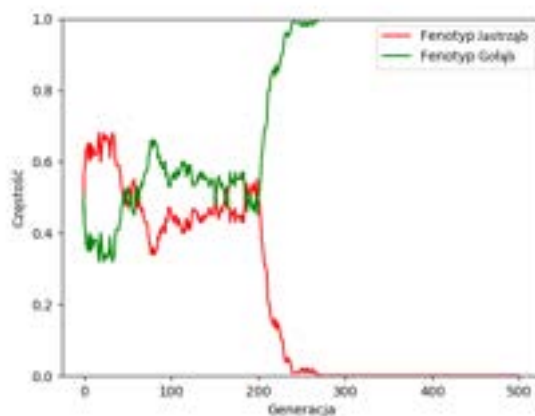
V oznacza zysk z wygranej, c z kolei - koszt, straty, rany odniesione w walce, niekoniecznie przegraną, r stanowią zasoby. Gdy parametr ten wynosi 0, wówczas macierz jest taka sama jak przedstawiona w tabeli 3.1. Zwiększająca się wartość parametru zasobów zwiększa szanse Gołębi w grze. Jest ona ograniczona zakresem wartości $[0,1]$.

3.2.2 Wyniki

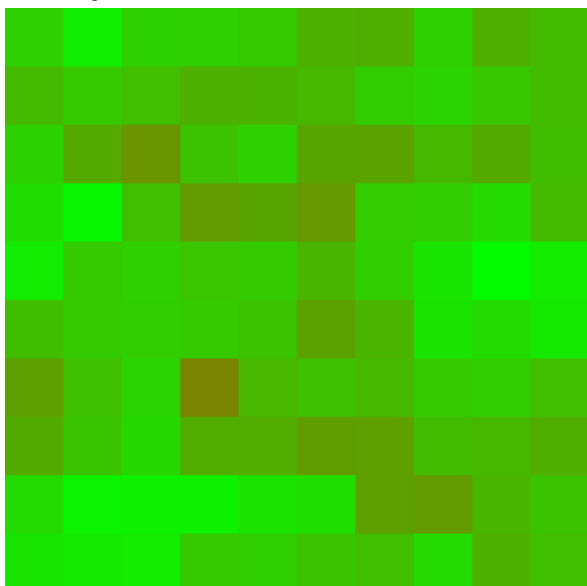
W tym podrozdziale zaprezentowane są wybrane wyniki dwu- i trójwymiarowej symulacji modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami. Na rysunkach kolor czerwony oznacza fenotyp Jastrząb, zielony Gołąb. Populacja początkowa jest losowa, choć początkowe częstości występowania fenotypów są takie same i wynoszą 50%. Zastosowano sąsiedztwo von Neumanna. W przypadku rysunków przedstawiających symulację siatki trójwymiarowej, przedstawiają one zawsze środkową warstwę gry ze względu na trudność w jasnym przedstawieniu siatek trójwymiarowych w dwóch wymiarach. Rozmiar siatki gry wynosi 10×10 . Funkcją zasobów jest funkcja skokowa o wartości początkowej równej 0, końcowej równej 1 i skoku w 200. generacji.



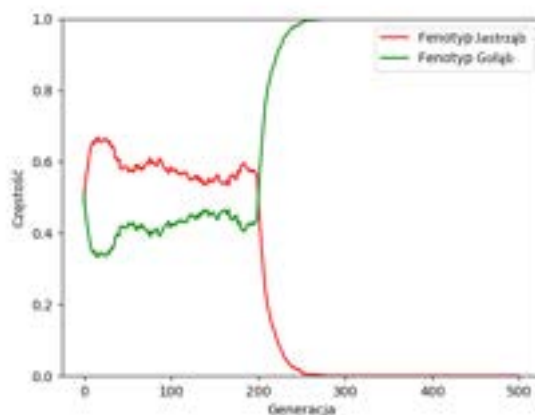
(a) Wynik przestrzenny uśredniony dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry dwuwymiarowej.



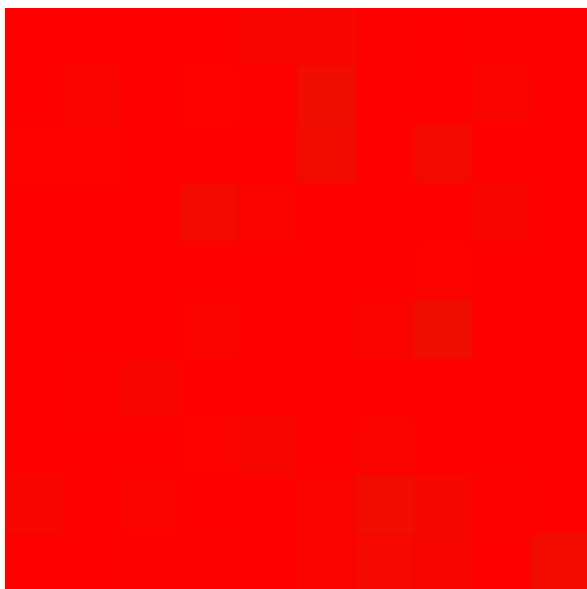
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry dwuwymiarowej.



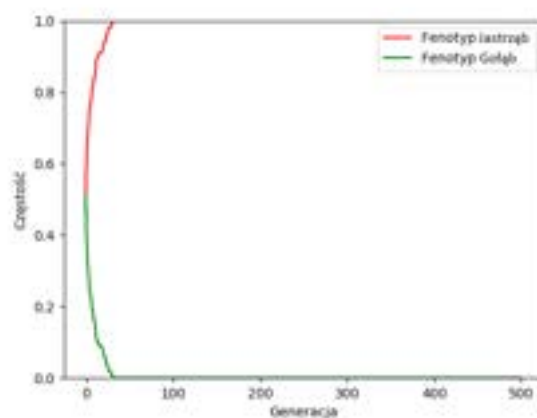
(c) Wynik przestrzenny uśredniony dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry trójwymiarowej.



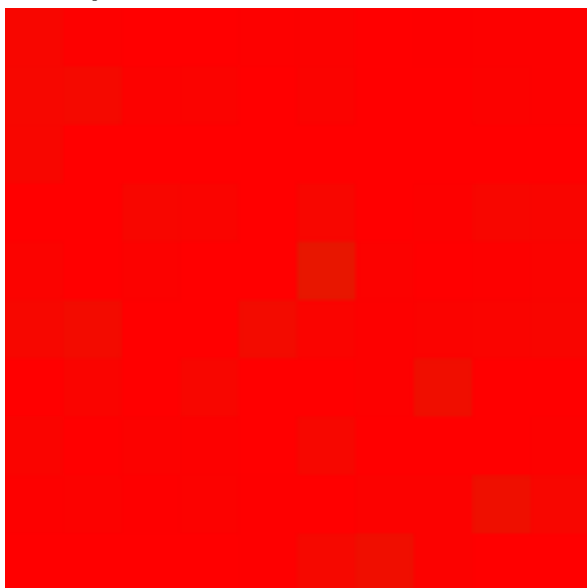
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 6$, $c = 9$; symulacja gry trójwymiarowej.



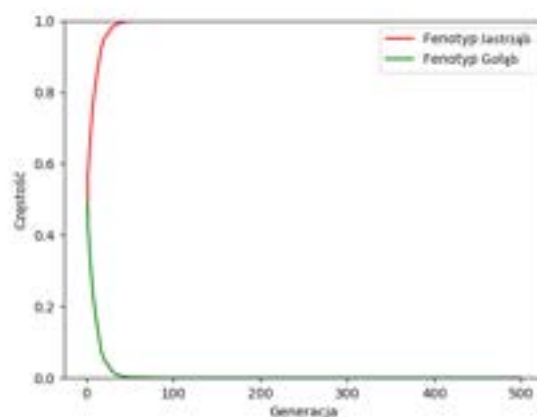
(e) Wynik przestrzenny uśredniony dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry dwuwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry dwuwymiarowej.



(g) Wynik przestrzenny uśredniony dla 500 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry trójwymiarowej.



(h) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $v = 9$, $c = 6$; symulacja gry trójwymiarowej.

Rysunek 3.2: Krex2007-xhPorównanie wyników dla różnych wartości zmiennych dla modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami - symulacja dwu- i trójwymiarowa.

Porównując wyniki dla dwóch i trzech wymiarów, dla zestawu zmiennych $v = 6$, $c = 9$ można zauważyć, że mimo dużych turbulencji w początkowej części przebiegu czasowego, gdzie dla gry dwuwymiarowej (rysunek 3.2a) fenotyp dominujący był inny niż dla gry trójwymiarowej (rysunek 3.2c), po dojściu do punktu skoku funkcji zasobów w obu przypadkach fenotypem dominującym okazały się Gołębie, które wybiły Jastrzębie. Dodatkowo, wynik dla trzech wymiarów charakteryzuje się gładzszym wykresem. Z kolei dla zestawu zmiennych $v = 6$, $c = 9$ funkcja skokowa miała swój skok zbyt późno, by wprowadzić zmiany - w obu przypadkach

(rysunki 3.2e, 3.2g) Gołębie zostały dawno usunięte przez agresywny Jastrzębie.

Dla pierwszego przypadku widać wpływ uwzględnienia zasobów - porównując wyniki z opisanymi w podrozdziale 3.1, można zauważyć, jak dużą przewagę uzyskały Gołębie w momencie pojawienia się dużego ukrytego przed Jastrzębiami terytorium, na którym mogą bezkarnie wyjadać ziarno.

3.3 Model Jastrzęb-Gołąb z zasobami - badanie heterogeniczności

3.3.1 Opis modelu

Analizowany w tym rozdziale model jest jednaki z przedstawionym w rozdziale 3.2, jednak badano w nim zjawisko heterogeniczności, stanowiące różnice między komórkami nowotworowymi w obrębie jednego guza i między guzami u różnych pacjentów. Prowadzi ono do oporności nowotworu na leczenie, bardziej agresywnego tworzenia przerzutów i nawrotów [103]. Heterogeniczność może wynikać ze złożonych modyfikacji genetycznych, epigenetycznych i metabolicznych zachodzących pod wpływem mikrośrodowiska guza i zapewnia znaczną zdolność adaptacji. Pomimo znacznych postępów w terapii nowotworów, heterogeniczność guza pozostaje główną przeszkodą w skutecznym leczeniu raka [59].

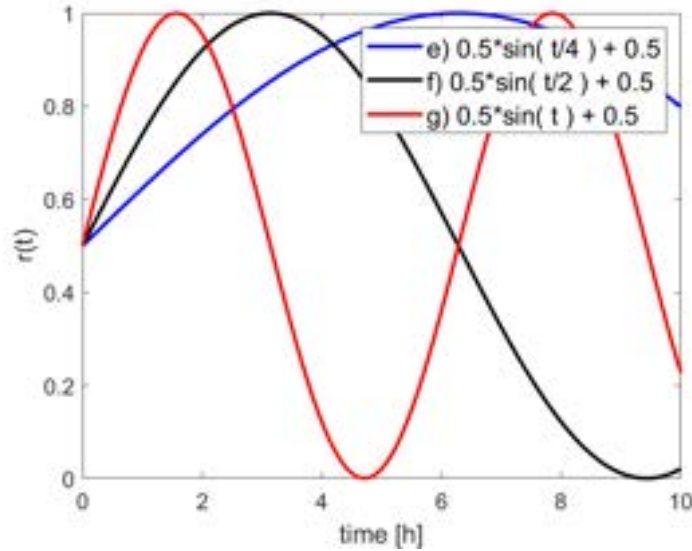
Opisany model został już przedstawiony w publikacji i zaprezentowane na konferencji [52].

Zmodyfikowana macierz gry jest zależna od dostępności zasobów, którą opisują następujące funkcje:

- (a) funkcja skokowa $r(t) : 0 \rightarrow 1$
- (b) funkcja skokowa $r(t) : 1 \rightarrow 0$
- (c) funkcja liniowa (zwiększająca się od 0 do 1) $r(t)$
- (d) funkcja liniowa (zmniejszająca się od 1 do 0) $r(t)$
- (e) $r(t) : 0.5 \cdot \sin(t/4) + 0.5$
- (f) $r(t) : 0.5 \cdot \sin(t/2) + 0.5$
- (g) $r(t) : 0.5 \cdot \sin(t) + 0.5$

Funkcje te można interpretować jako modelowanie przebiegu leczenia chemioterapią, uwzględniające cykliczność terapii oraz przerwy pomiędzy jej kolejnymi cyklami.

Kształty funkcji okresowych (e , f , g) zostały przedstawione na rysunku 3.3.



Rysunek 3.3: Funkcje okresowe użyte w badaniu o różnych częstotliwościach. Niebieska linia: funkcja (e) $\sin(t/4) + 0,5$, czarna linia: funkcja (f) $\sin(t/2) + 0,5$, czerwona linia: funkcja (g) $\sin(t) + 0,5$.

Dodatkowo przeanalizowano zależne od fenotypu funkcje zasobów. Funkcje te zależą od częstości Jastrzębi $r(H)$ i mogą być traktowane jako strategie sprzężenia zwrotnego realizowane w populacji:

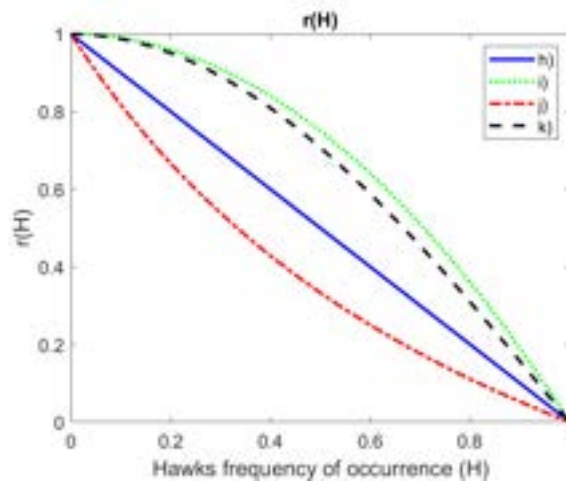
$$(h) \quad r(H) = -H + 1$$

$$(i) \quad r(H) = -(H - 1) \cdot (H + 1)$$

$$(j) \quad r(H) = \frac{2}{H+1} - 1$$

$$(k) \quad r(H) = \cos(H \cdot \frac{\pi}{2})$$

Kształty tych funkcji zostały przedstawione na rysunku 3.4.



Rysunek 3.4: Różne funkcje zasobów zależne od częstości Jastrzębi $r(H)$, użyte w badaniu. Niebieska linia ciągła: funkcja (h) $r(H) = -H + 1$, zielona linia kropkowana: funkcja (i) $r(H) = -(H - 1) \cdot (H + 1)$, czerwona kreskowana linia z kropkami: funkcja (j) $r(H) = \frac{2}{H+1} - 1$, czarna linia kreskowana: funkcja (k) $r(H) = \cos(H \cdot \frac{\pi}{2})$.

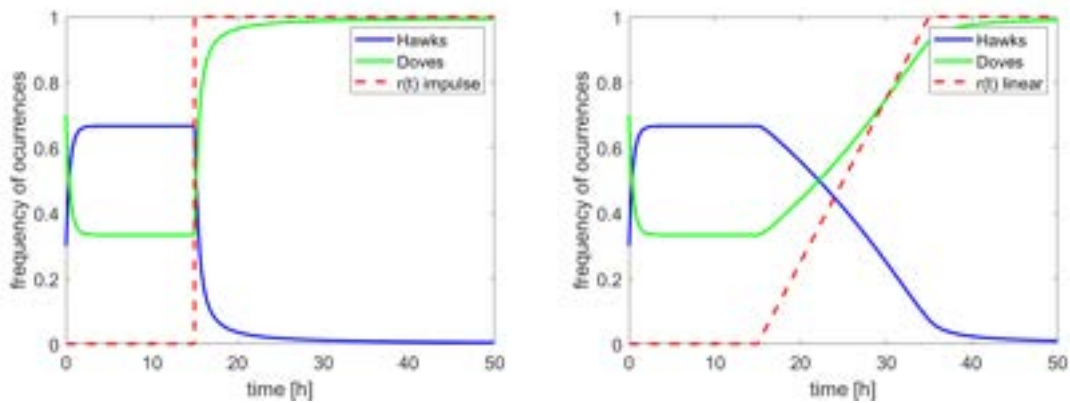
Symulacje przeprowadzono z wykorzystaniem równań dynamiki replikatorowej dla wszystkich funkcji, obu ustawień parametrów ($v > c$ oraz $v < c$) oraz z różnymi punktami początkowymi. Wszystkie powyżej wymienione funkcje w rozszerzonym modelu gry Jastrząb–Gołąb zostały również zasymulowane przy użyciu metodyki MSEG opisanej w [140]. Wszystkie wyniki przedstawiono w formie wykresów częstości, co umożliwia porównanie z wynikami empirycznymi.

3.3.2 Wyniki

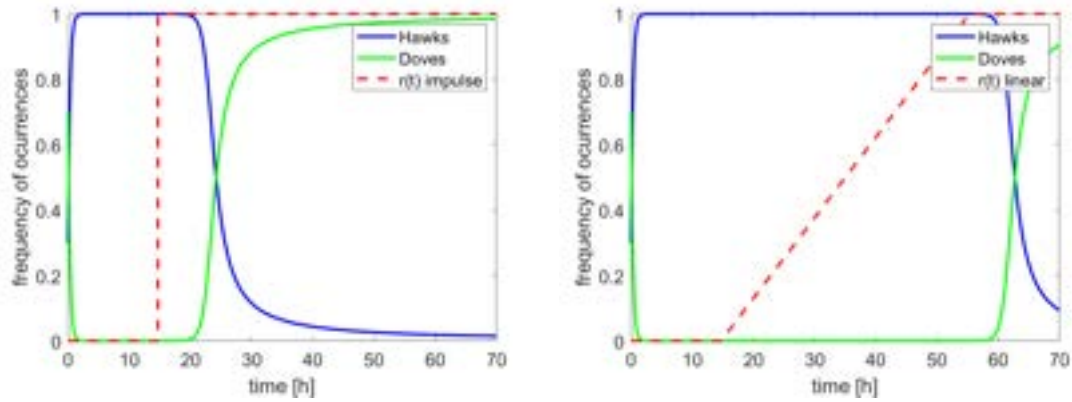
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki zarówno dla równań replikatorowych, jak i gry przestrzennej, uzyskane dla wszystkich funkcji $r(t)$ opisanych w rozdziale 3.3.1. Wyniki dla pozostałych wartości zmiennych oraz dla funkcji okresowych i funkcji $r(H)$, które nie zostały zaprezentowane w tej części, zostały zamieszczone w materiałach uzupełniających.

Opisane w tym rozdziale wyniki zostały już przedstawione w publikacji i zaprezentowane na konferencji [52].

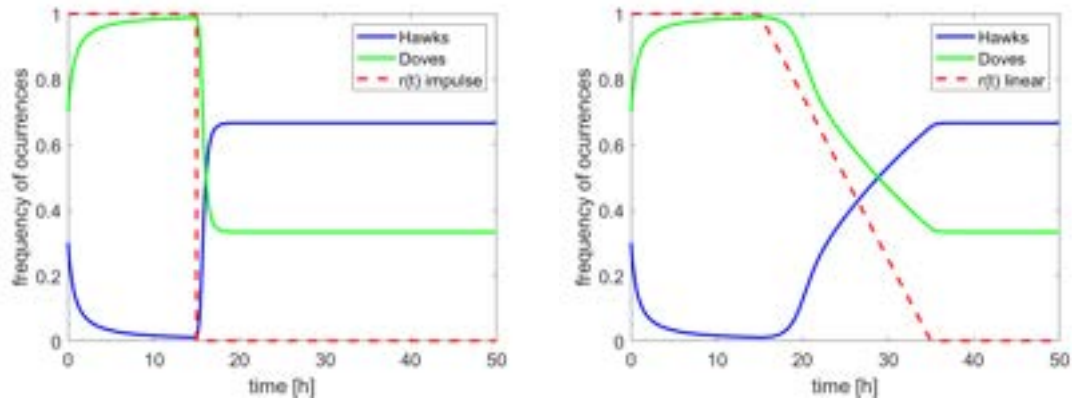
3.3.2.1 Wyniki uzyskane dla równań replikatorowych



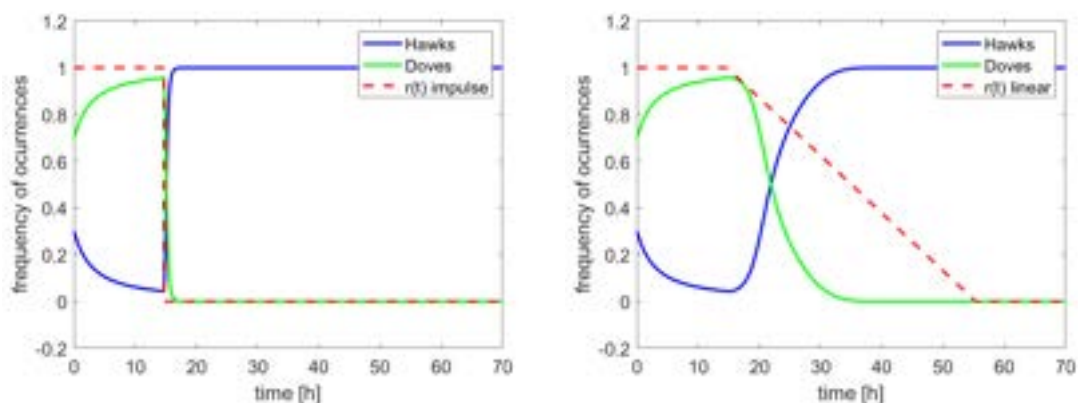
Rysunek 3.5: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) z: funkcją skokową zasobów (a) (po lewej) oraz funkcją liniową (c) (po prawej). Funkcja zasobów (czerwona linia przerywana) zmienia się z 0 do 1.



Rysunek 3.6: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v > c$ ($v=9, c=6$) z: funkcją skokową zasobów (a) (po lewej) oraz funkcją liniową (c) (po prawej). Funkcja zasobów (czerwona linia przerywana) zmienia się z 0 do 1.

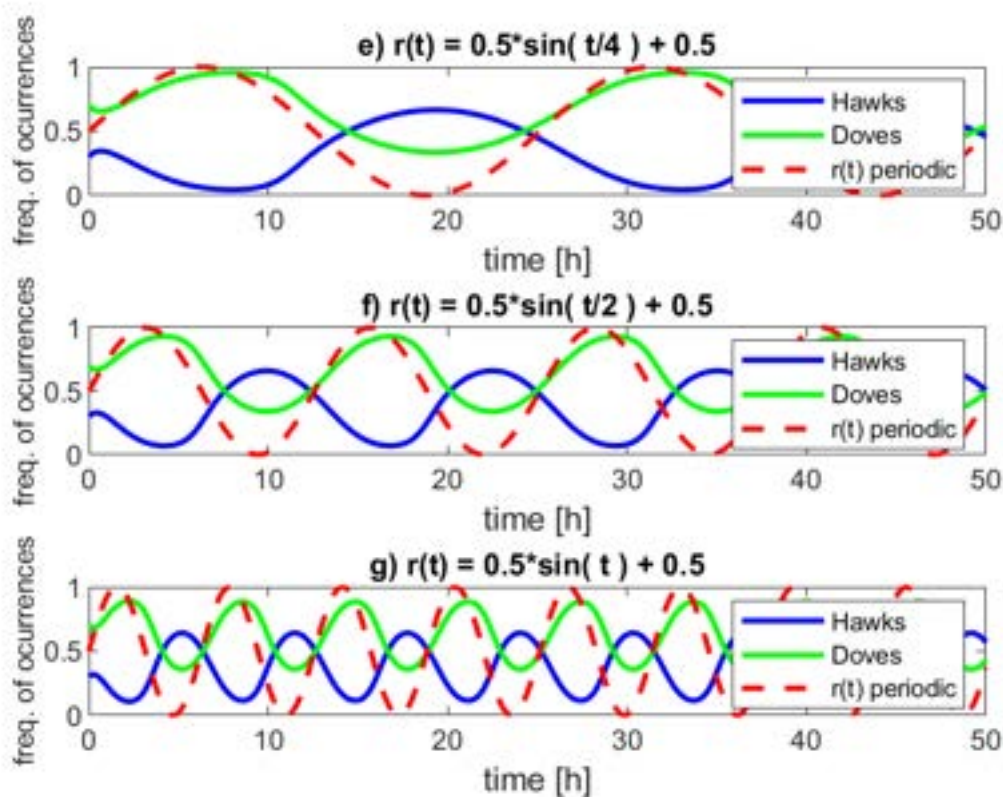


Rysunek 3.7: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v < c$ ($v=6, c=9$) z: funkcją skokową zasobów (b) (po lewej) oraz funkcją liniową (d) (po prawej). Funkcja zasobów (czerwona linia przerywana) zmienia się z 1 do 0.

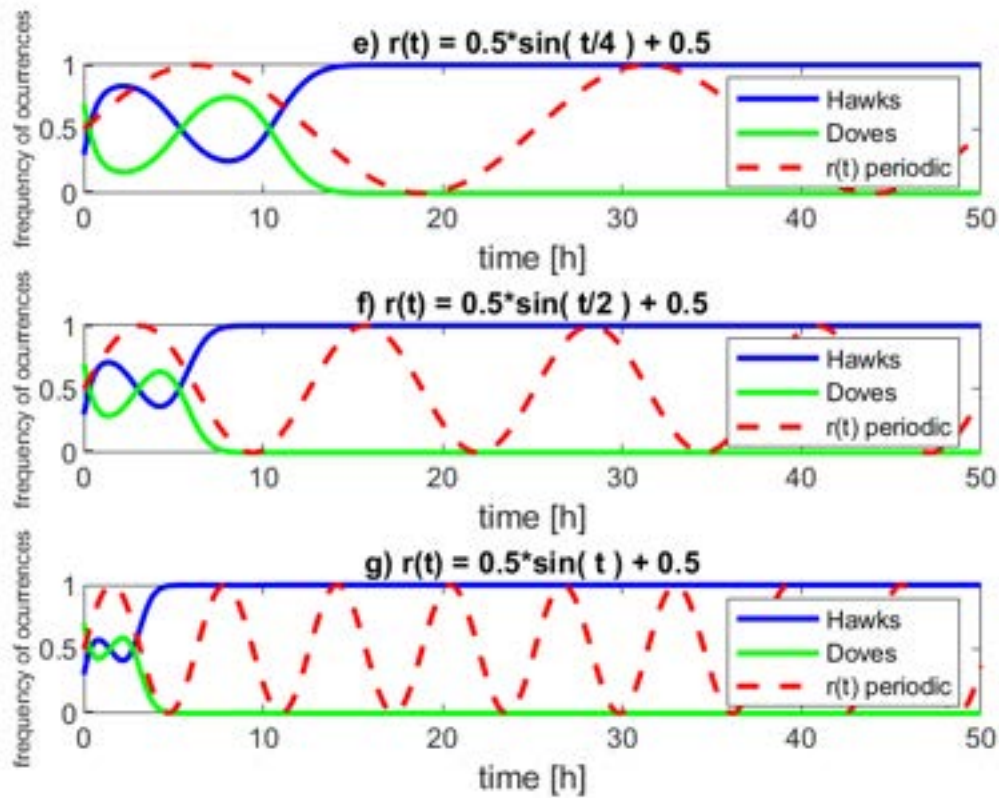


Rysunek 3.8: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) z: funkcją skokową zasobów (b) (po lewej) oraz funkcją liniową (d) (po prawej). Funkcja zasobów (czerwona linia przerywana) zmienia się z 1 do 0.

Wyniki dla funkcji skokowej oraz liniowej przedstawiono na rysunkach 3.5 oraz 3.6 dla funkcji (a) oraz na rysunkach 3.7 i 3.8 dla funkcji (b). Wartość r zmienia się w piętnastym pokoleniu dla wszystkich przedstawionych funkcji - gwałtownie w przypadku funkcji skokowej, natomiast stopniowo (rosnąco lub malejąco aż do 35. pokolenia) dla funkcji liniowej.

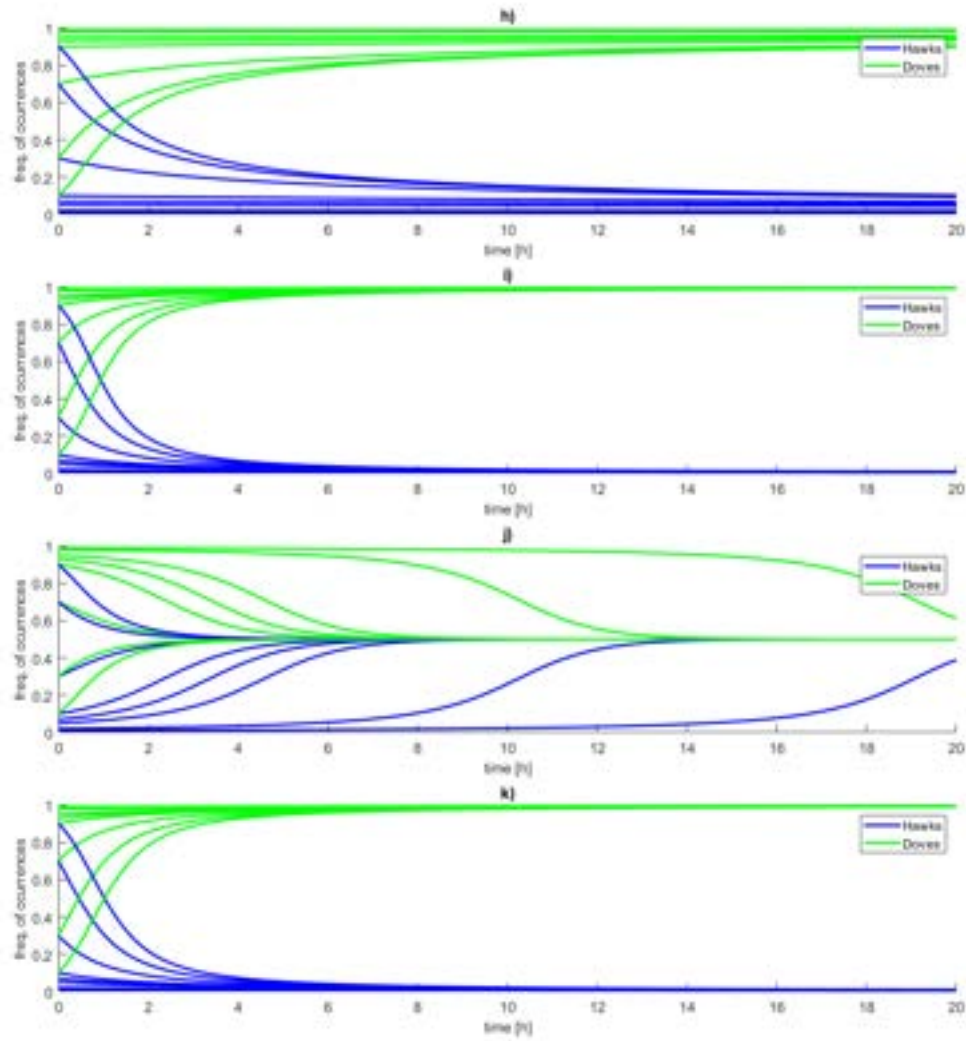


Rysunek 3.9: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) z funkcjami okresowymi o różnych częstotliwościach ((e) (górze), (f) $t/2$ (środek), (g) t (dół)).

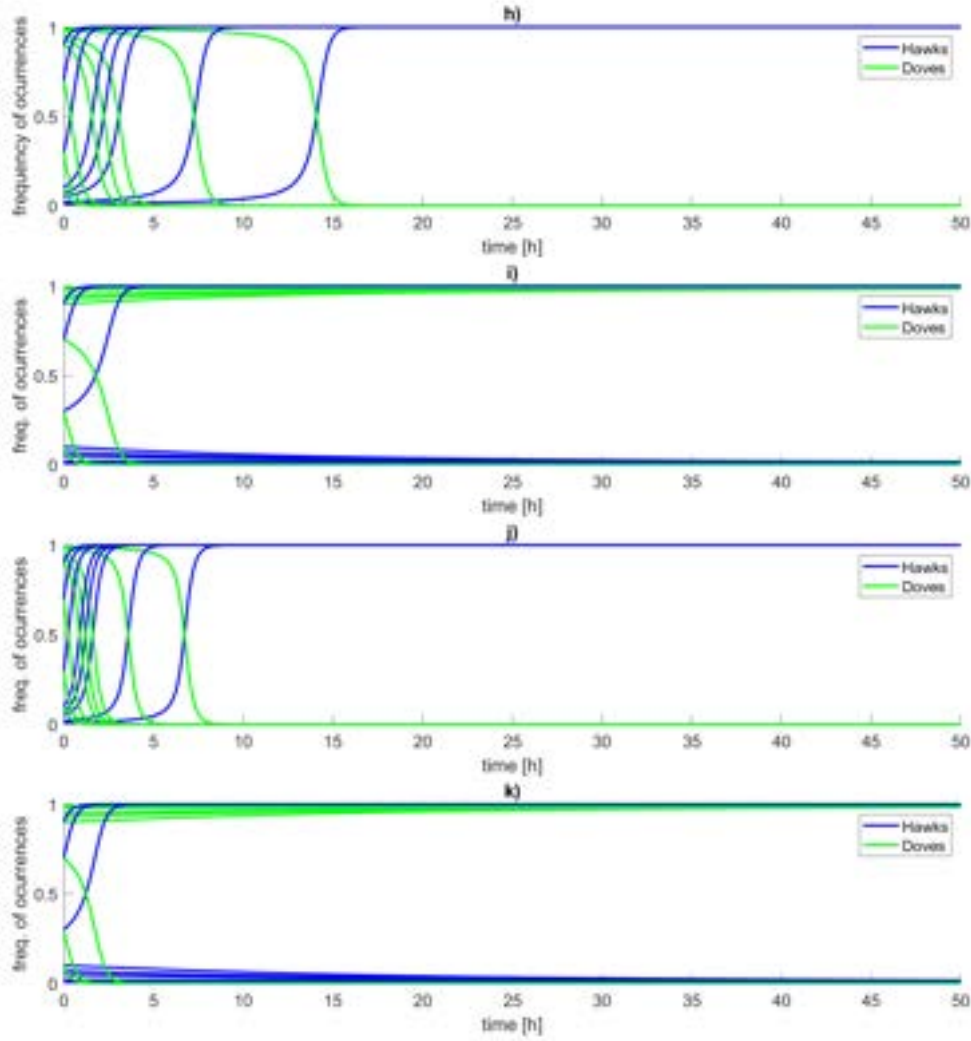


Rysunek 3.10: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) z funkcjami okresowymi o różnych częstościach ((e) (góra), (f) $t/2$ (środek), (g) t (dół)).

Wyniki dla funkcji okresowych (e), (f) i (g) dla modelu opartego na równaniach replikatorów przedstawiono na rysunkach 3.9 oraz 3.10.



Rysunek 3.11: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) z funkcjami zasobów zależnymi od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$, odpowiednio funkcje (h), (i), (j), (k) jak na rysunku 3.4. Symulacje wykonano dla różnych początkowych częstości występowania.



Rysunek 3.12: Wyniki uzyskane dla równań replikatorów dla Jastrzębia (niebieska linia ciągła) i Gołębia (zielona linia ciągła) dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) z funkcjami zasobów zależnymi od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$, odpowiednio funkcje (h), (i), (j), (k) jak na rysunku 3.4. Symulacje wykonano dla różnych początkowych częstości występowania.

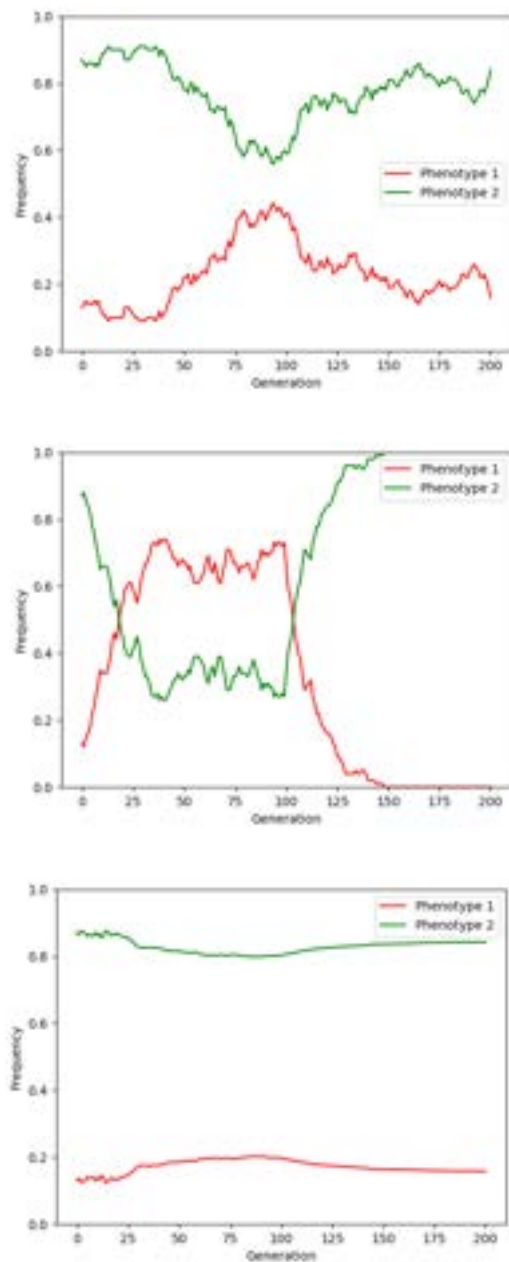
Wyniki dla funkcji, które nie zależą od czasu, ale zależą od częstości występowania Jastrzębi ($r(H)$, zgodnie z funkcjami (h)-(k)), przedstawiono na rysunkach 3.11 ($v < c$) oraz 3.12 ($v > c$).

Wyniki dla par funkcji skokowej i liniowej są podobne; jednakże populacje potrzebują więcej generacji, aby osiągnąć stabilność, gdy zasoby są funkcją liniową. Gdy zasoby utrzymują wartość 0, rozwiązanie dąży do stabilnego polimorfizmu w postaci $H = v/c$ oraz $D = 1 - v/c$, gdy $v < c$ (przedstawione na rysunku 3.5, przed generacją 15, oraz na rysunku 3.7, po generacji 15), a do $H = 1$, $D = 0$, gdy $v > c$ (widać to na rysunku 3.6, przed generacją 15, oraz na rysunku 3.8, po generacji 15). Są to wartości znane z oryginalnego modelu. Jednak gdy wartość zasobów zmienia się w kierunku 1, zachowanie modelu ulega zmianie i w obu przypadkach, niezależnie od relacji parametrów v i c , dominują Gołębie. Odzwierciedla to dostępność zasobów, która zwiększa ich dostosowanie, ogranicza agresywność, a w dalszej kolejności eliminuje Jastrzębie. Wyniki przedstawione na rysunkach 3.5 i 3.7, oraz 3.6 i 3.8 są w zasadzie wzajemnym odbiciem względem linii $freq = 0.5$.

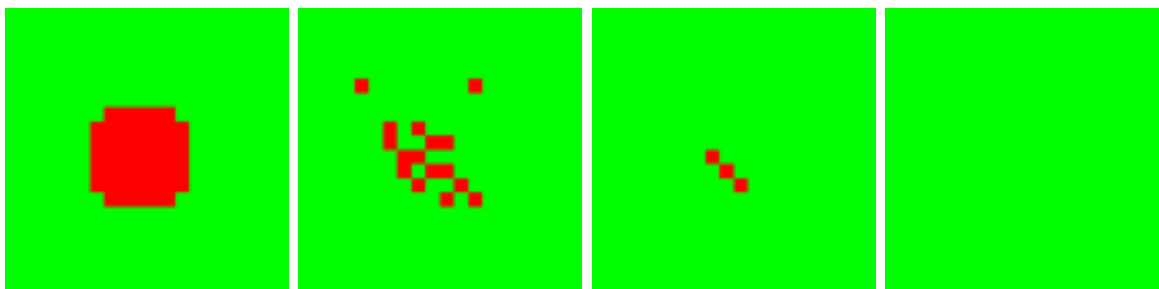
Sytuacja dla funkcji okresowych jest bardziej interesująca - dla $v < c$ (rysunek 3.9) można obserwować okresową odpowiedź w częstości występowania obu fenotypów, podobnie jak wcześniej uzyskane wyniki dla funkcji skokowej i liniowej. Gdy $r(t)$ jest niskie lub równe 0, model dąży do oryginalnego stabilnego polimorfizmu, a dla wysokich wartości $r(t)$ częstość Gołębi wzrasta aż do 1. Proces ten powtarza się w zależności od częstotliwości i widać, że model nie jest w stanie osiągnąć stabilności. W drugim przypadku, gdy $v > c$ (rysunek 3.10), stabilną odpowiedzią modelu jest $H = 1$ oraz $D = 0$, niezależnie od częstotliwości funkcji $r(t)$. Częstość ta powoduje jedynie pewne zaburzenia sygnału na początku symulacji.

W przypadku funkcji zależnych od częstości H , dla $v < c$ (rysunek 3.11) funkcje (h), (i) i (k) dały ten sam wynik - dominację Gołębi w każdym przypadku. Jedynie funkcja (j) doprowadziła do stabilnego polimorfizmu na poziomie 0.5. Symulacje powtórzono dla wielu punktów startowych, uzyskując jedną ewolucyjnie stabilną strategię w zależności od zastosowanej funkcji. Jednak gdy $v > c$, wyniki symulacji (rysunek 3.12) były zupełnie inne. Dla funkcji (h) i (j) uzyskano jeden stabilny stan, zgodny z oczekiwaniami dla tych parametrów, czyli dominację Jastrzębi. Zaskakująco, choć dla większości początkowych częstości Jastrzębi funkcje (i) i (k) dały całkowicie przeciwne wyniki, w niektórych przypadkach - dla wysokich i niskich początkowych wartości częstości - otrzymano oczekiwaną dominację Jastrzębi. Model posiada jeden (funkcje (h) i (j)) lub dwa (funkcje (i) i (k)) przeciwstawne ewolucyjnie stabilne stany.

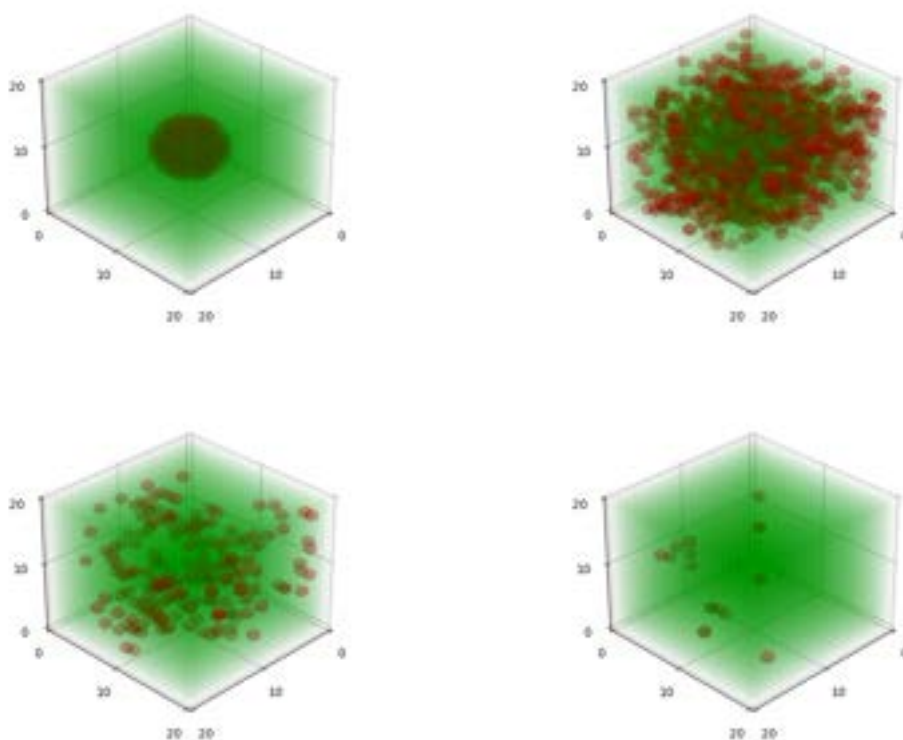
3.3.2.2 Wyniki uzyskane dla gier przestrzennych



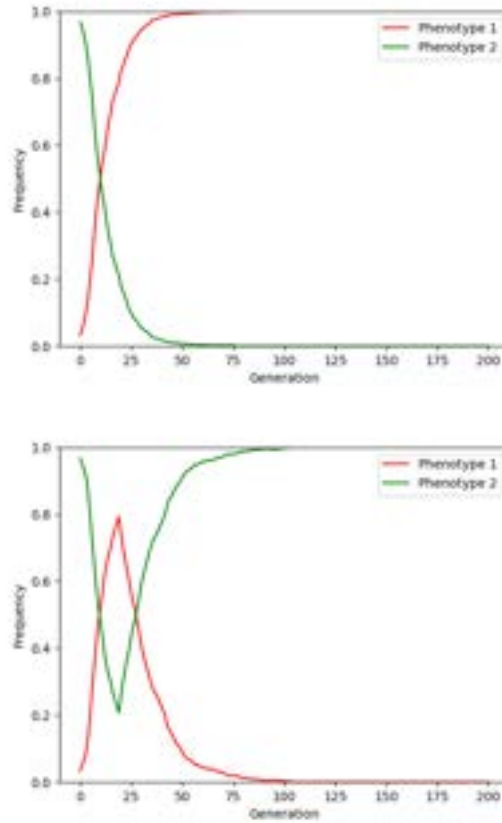
Rysunek 3.13: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$), funkcja skokowa (a) (od 0 do 1) oraz różne metody reprodukcji: probabilistyczna (u góry), deterministyczna (w środku), średnia ważona (na dole). Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



Rysunek 3.14: Przykład wyniku 2D gry przestrzennej dla $t=0,25,50,100$ (lewy górny/prawy górny/lewy dolny/prawy dolny). Jastrzębie oznaczone kolorem czerwonym, Gołębie zielonym, wyniki przestrzenne dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$), rozmiar sieci 2D to 20×20 . Funkcja $r(t)$ (a) (skok z zera do jedynki, czas przełączenia $t=15$).

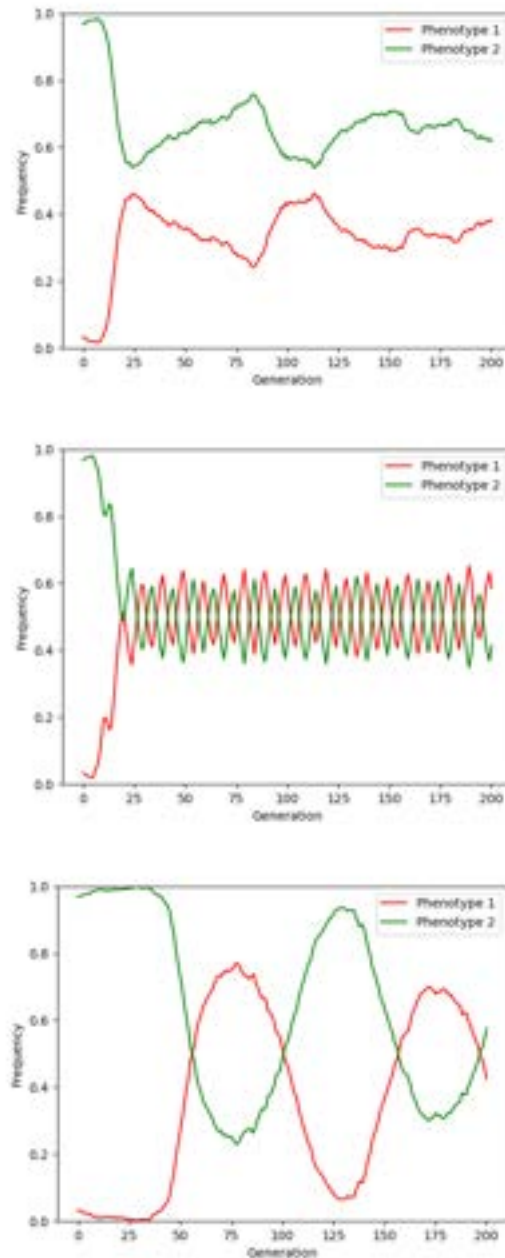


Rysunek 3.15: Przykład wyniku 3D gry przestrzennej dla $t=0,25,50,100$ (lewy górny/prawy górny/lewy dolny/prawy dolny). Jastrzębie oznaczone kolorem czerwonym, Gołębie zielonym, wyniki przestrzenne dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$), rozmiar siatki 3D to $20 \times 20 \times 20$. Funkcja $r(t)$ (a) (skok z zera do jedynki, czas przełączenia $t=15$).

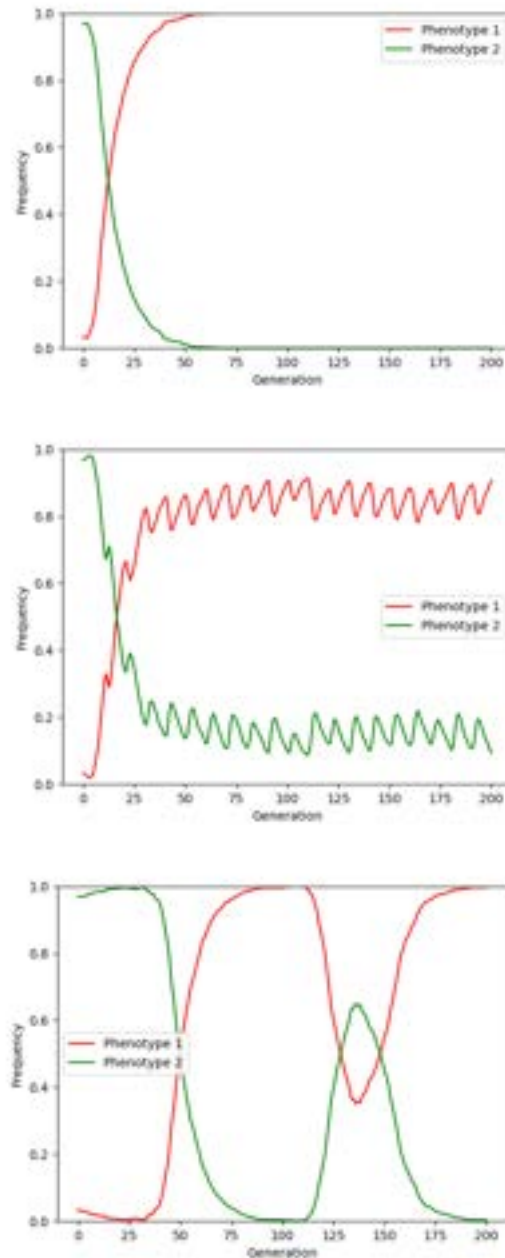


Rysunek 3.16: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla różnych czasów przełączenia funkcji: $t=100$ (u góry), $t=30$ (na dole). Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi. Funkcja $r(t)$ (a) (skok z zera do jedynki).

W przypadku gier przestrzennych wyniki mogą się zmieniać w zależności od ustawień gry. Pierwszy wynik dla funkcji skokowej (a) i $v < c$ ($v=6$, $c=9$) jest przedstawiony na rysunku 3.13, a dla $v > c$ - na rysunku 3.16. Przeanalizowano trzy różne metody reprodukcji: probabilistyczną (u góry), deterministyczną (w środku) oraz średnią ważoną (na dole). Powyżej znajdują się przykłady dynamiki 2D i 3D dla deterministycznej metody reprodukcji z $v < c$ (rysunki 3.14 i 3.15).

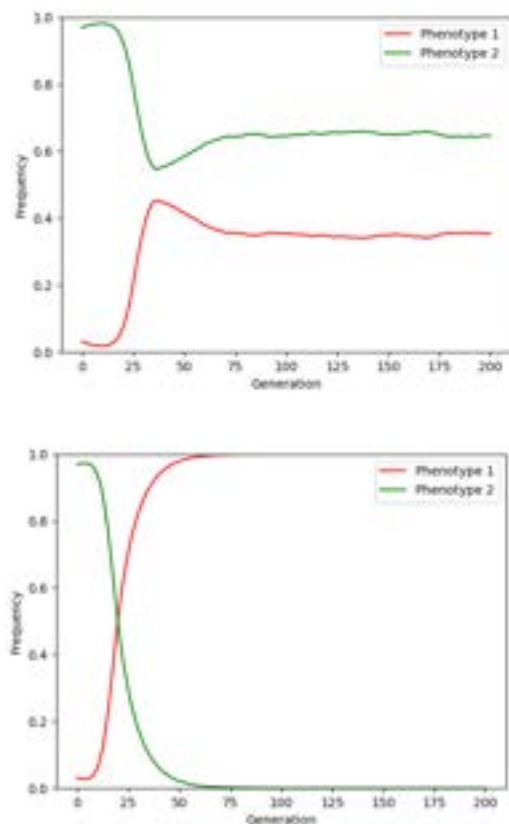


Rysunek 3.17: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji okresowej o różnych okresach: 1 (u góry), 10 (w środku), 100 (na dole). Metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



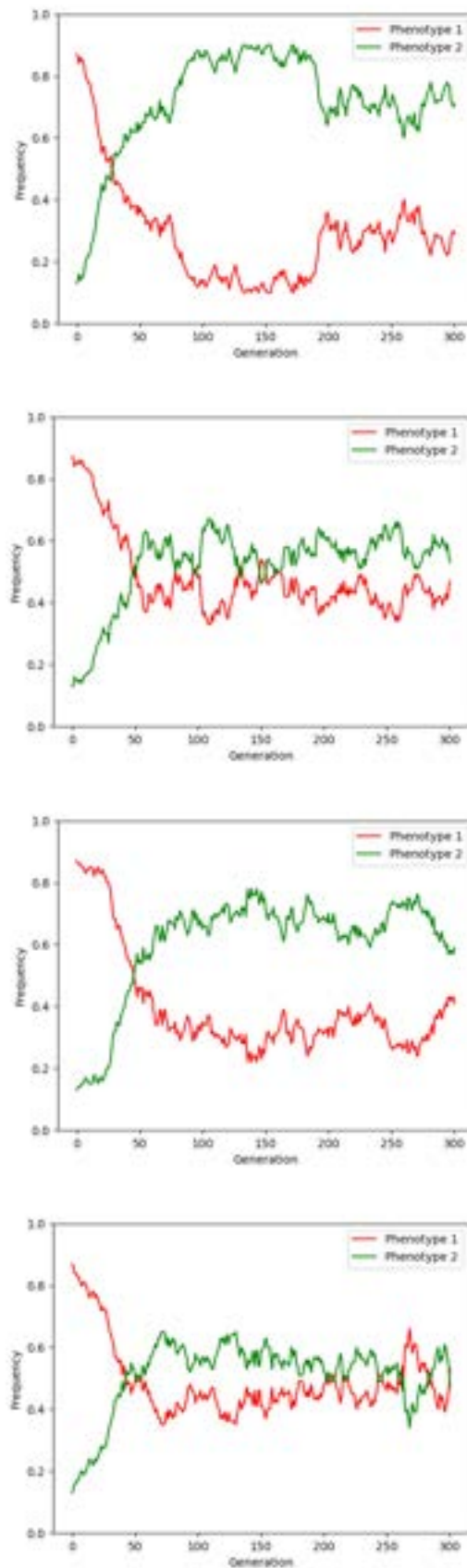
Rysunek 3.18: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji okresowej o różnych okresach: 1 (u góry), 10 (w środku), 100 (na dole). Metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.

Dla funkcji okresowych (e), (f) i (g) badano wpływ częstotliwości, a wyniki przedstawiono na rysunkach 3.17 ($v < c$) oraz 3.18 ($v > c$).

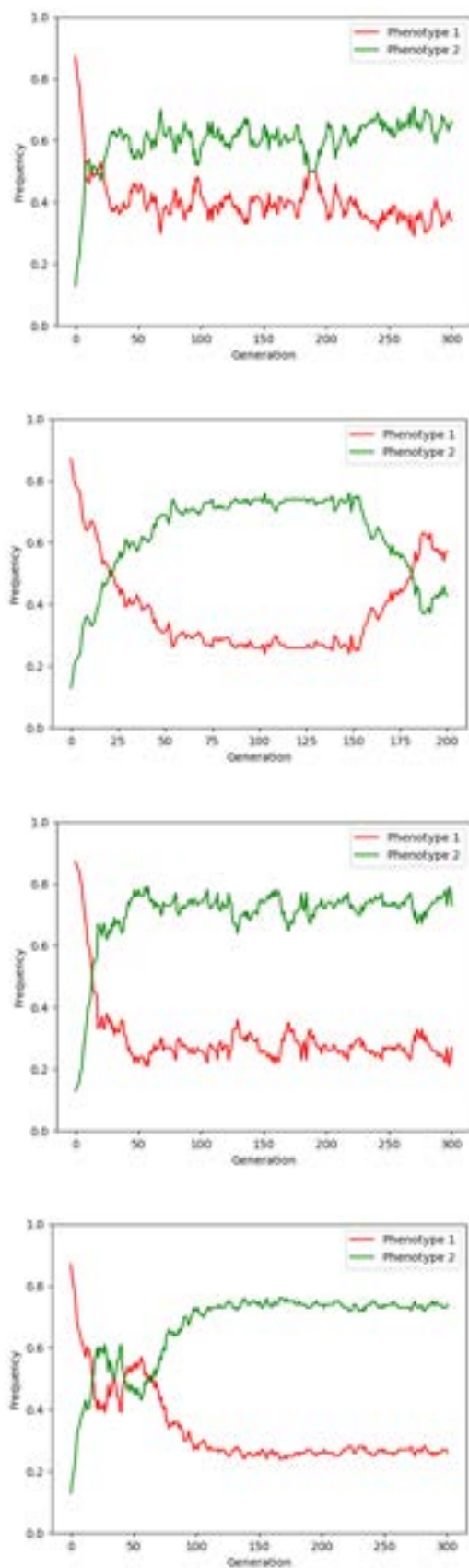


Rysunek 3.19: Uśredniony wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6, c=9$, u góry) oraz $v > c$ ($v=9, c=6$, na dole) dla funkcji okresowej o okresie 1. Metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.

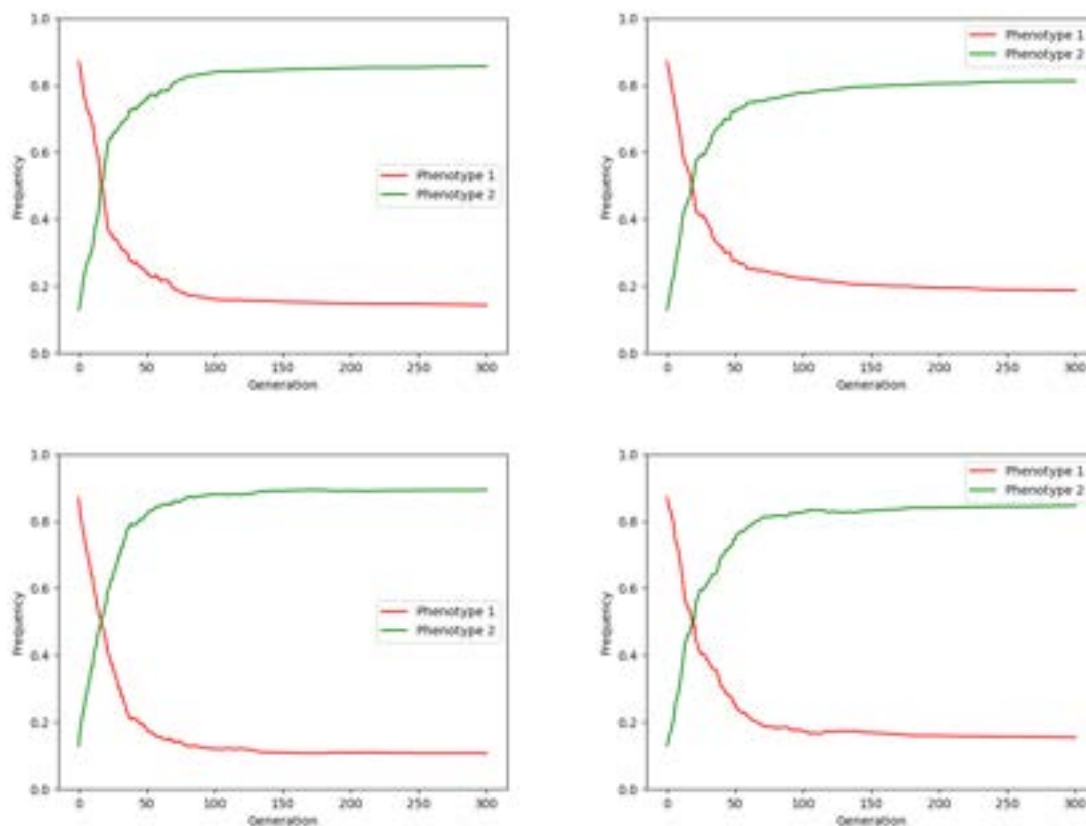
Uśrednione wyniki z 10 kolejnych symulacji dla funkcji okresowej o okresie 1, dla siatki 3D o rozmiarze $20 \times 20 \times 20$, zarówno dla $v < c$ ($v=6, c=9$), jak i $v > c$ ($v=9, c=6$), przedstawiono na rysunku 3.19.



Rysunek 3.20: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji zasobów zależnych od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$ dla probabilistycznej metody reprodukcji oraz różnych funkcji $r(H)$ (od góry: (h), (i), (j), (k)) przedstawionych na rysunku 3.4. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



Rysunek 3.21: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji zasobów zależnych od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$ dla deterministycznej metody reprodukcji oraz różnych funkcji $r(H)$ (od góry: (h), (i), (j), (k)) przedstawionych na rysunku 3.4. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



Rysunek 3.22: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji zasobów zależnych od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$ dla metody średniej ważonej reprodukcji oraz różnych funkcji $r(H)$ (od góry: (h), (i), (j), (k)) przedstawionych na rysunku 3.4. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.

Wyniki dla funkcji zasobów zależnych od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$ dla różnych metod reprodukcji przedstawiono na rysunkach 3.20, 3.21 oraz 3.22.

Dla gier przestrzennych uzyskano trzy różne wyniki dla każdej badanej funkcji zasobów, zależnie od zastosowanej metody reprodukcji. W przypadku funkcji skokowej od 0 do 1 dla $v < c$, jedynie wynik dla deterministycznej reprodukcji, pokazany na rysunku 3.13, można uznać za jakościowo zbliżony do wyniku uzyskanego dla równań replikatorów przedstawionego na rysunku 3.5. Po przełączeniu wartości zasobów na 1 gra kończy się dominacją Gołębi, a nie koegzystencją obu fenotypów. W pozostałych metodach reprodukcji występuje polimorfizm między Jastrzębiami a Gołębiami, przy czym Jastrzębie są znacznie mniej liczne (górna i dolna część rysunku 3.13). Aby lepiej zobrazować dynamikę tego przypadku, przykłady wyników 2D i 3D dla funkcji skokowej pokazano na rysunkach 3.14 oraz 3.15. W obu przypadkach widoczny jest spadek częstości Jastrzębi niemal do całkowitej dominacji Gołębi (zielone komórki) w określonych momentach czasowych (50, 100), odpowiednio w dolnej lewej i prawej części. Jednak w wynikach 2D (3.14) częstość Jastrzębi nigdy nie wzrosła gwałtownie, w przeciwieństwie do wyników 3D (3.15), gdzie w górnym prawym rogu widoczne jest takie skokowe zachowanie.

W drugim przypadku, gdy $v > c$ i jeden z fenotypów zdominuje (osiągając 100% częstości występowania), to rozwiązanie pozostaje stabilne niezależnie od zmiany funkcji zasobów, jak pokazano na rysunku 3.16. Jednak rozwiązanie może się różnić w zależności od częstości występowania fenotypu w momencie przełączenia. Stabilne rozwiązanie dla $r(t) = 0$ zapewnia dominację Jastrzębi. Gdy ten stan zostanie osiągnięty, jak na górnej części rysunku 3.16, zmiana zasobów na 1 nie zmieni rozwiązania, ponieważ druga populacja została już wyeliminowana.

Jeśli jednak zmiana poziomu zasobów nastąpi zanim Gołębie zostaną wyeliminowane (dolna część rysunku 3.16), to ten fenotyp będzie stabilnym rozwiązaniem. Dolny wykres prezentuje wynik podobny do tego uzyskanego dla równań replikatorów przedstawionego na rysunku 3.6, gdzie dominacja Gołębi stanowi stabilny stan po zmianie zasobów z 0 na 1.

W przypadku funkcji okresowych obserwujemy, że gdy okres funkcji sinusoidalnej jest zbyt krótki (górne wykresy na rysunkach 3.17 i 3.18), wykresy oscylują, nie przecinając się dla $v < c$ ani nie osiągając stanu stabilnego przez eliminację jednego fenotypu dla $v > c$. Zwiększając wartość okresu, zauważamy, że kształt funkcji częstości występowania dla obu przypadków ($v < c$ i $v > c$) jest zbliżony do wyników uzyskanych dla równań replikatorów przedstawionych na rysunkach 3.9 i 3.10. W grze z $v > c$ widoczne są dodatkowe oscylacje okresowe, których brak w wynikach równań replikatorów, jednak ogólne rozwiązanie jest do nich podobne. Dla wyników uśrednionych przy rozmiarze siatki 20 (rysunek 3.19), w przypadku $v < c$ ($v=6$, $c=9$, górny obrazek) wyniki są wygładzone do poziomu zaniku oscylacji (rysunek 3.17, górny obrazek), podczas gdy dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$, dolny obrazek) nie ma różnicy między wynikami uśrednionymi dla siatki o rozmiarze 20, a wynikami pojedynczego przebiegu dla siatki o rozmiarze 10 (rysunek 3.18, górny obrazek).

Na koniec, dla funkcji zasobów zależnych od częstości występowania Jastrzębi $r(H)$, rysunek 3.20 przedstawia wyniki dla metody probabilistycznej, 3.21 dla deterministycznej, a 3.22 dla ważonej średniej. W ostatnim przypadku wynik jest w dużej mierze niezależny od wyboru funkcji $r(H)$ i pokazuje koegzystencję Jastrzębi i Gołębi, z przewagą Gołębi, co jest powodem, dla którego prezentowany jest osobno. W przypadkach probabilistycznym i ważonej średniej wyniki są podobne: Jastrzębie i Gołębie współistnieją w polimorfizmie, przy czym Jastrzębie są nieco mniej liczne niż Gołębie, a stopień tego zależy od zastosowanej funkcji. Wyniki są ogólnie zbliżone do wyników uzyskanych dla równań replikatorów (rysunek 3.11), gdzie funkcja (j) daje stabilny stan zrównoważony dla obu populacji.

3.4 Dyskusja

W powyższym rozdziale zbadano zarówno oryginalny jak i rozszerzony model Jastrząg-Gołąb, przy czym model rozszerzony również pod kątem heterogeniczności populacji komórek nowotworowych. Heterogeniczność ta - rozumiana jako zróżnicowanie genetyczne, epigenetyczne i metaboliczne pomiędzy komórkami zarówno w obrębie pojedynczego guza, jak i pomiędzy guzami różnych pacjentów - odgrywa kluczową rolę w adaptacyjności nowotworów, ich zdolności do tworzenia przerzutów oraz oporności na leczenie przeciwnowotworowe [17], [59].

Wprowadzenie parametru zasobów zmieniło wyniki końcowe, ale jedynie dla zestawu parametrów $v < c$. W tym przypadku dla obu wymiarowości gry Gołębie usunęły Jastrzębie po około 250 generacjach. Jest to związane z tym, że w momencie załączenia funkcji skokowej zostały włączone zasoby, czyli również - zwiększyły się szanse Gołębi, co zostało opisane w rozdziale 3.2.1. W przypadku drugiego zestawu parametrów Gołębie nie doczekały momentu załączenia funkcji skokowej, gdyż zostały wyparte przez Jastrzębie po około 50 generacjach. W wynikach można dostrzec wyraźną heterogeniczność, najbardziej widoczną na uśrednionych rysunkach 3.2a i 3.2c; intensywnie zielone komórki stanowią te, w których fenotyp Jastrzębia nie zagościł.

Wyniki uzyskane dla równań replikatorów oraz gier przestrzennych sugerują, że różnice pomiędzy nimi mogą być znaczne dla tych samych parametrów. Różnice te są jednak najbardziej widoczne dla funkcji okresowych o niskim okresie. Uwzględnienie przestrzennej informacji jest ważne w symulacjach progresji nowotworu, gdyż modele przestrzenne lepiej oddają heterogeniczność populacji, która jest kluczowa dla prawidłowego odwzorowania dynamiki choroby i planowania terapii. Leczenie ukierunkowane na jeden fenotyp może być nieskuteczne, jeśli mikrośrodowisko guza sprzyja przetrwaniu innych, opornych fenotypów.

Wprowadzenie zasobów umożliwiło analizę dynamiki fenotypów nowotworu w kontekście ograniczeń środowiskowych. Ograniczenie dostępności zasobów może prowadzić do stabilnego polimorfizmu różnych typów komórek, a tym samym do utrzymania heterogeniczności; warunki środowiskowe tworzą warunki umożliwiające przetrwanie słabszych fenotypów.

Model Jastrząb-Gołąb został wykorzystany do symulacji rozwoju komórek nowotworowych, uzyskując wyniki zgodne z danymi histologicznymi i genomicznymi [74]. Przetestowany klinicznie model białaczki, oparty na modelu Jastrząb-Gołąb oraz drapieżnik-ofiara, odwzorował dynamikę komórek nowotworowych podczas leczenia oraz warunki przeżycia pacjentów. W modelu tym zachowanie uszkodzonych leukocytów przypomina to Jastrzębi, z kolei zdrowych komórek układu immunologicznego - Gołębi [110].

W badaniach nad modelem Jastrząb-Gołąb rozszerzono dotychczasowe podejście o analizę w trzech wymiarach, co pozwoliło zbadać dynamikę zmian fenotypów w warunkach zmiennego ich rozmieszczenia. Szczególną uwagę zwrócono na rolę heterogeniczności - nierównomierne rozmieszczenie fenotypów prowadzi do powstania stabilnych subpopulacji, których zauważenie byłoby niemożliwe wykorzystując klasyczne równania replikatorów. Ponadto, dzięki zastosowaniu oprogramowania GaTher3DEvo, możliwe było nie tylko analizowanie zmian częstości fenotypów w czasie, ale też ich zmienności przestrzennej. W ten sposób uzyskano wyniki jakościowo nowe względem klasycznych ujęć modelu (w [129] i [141]). Pokazuje to, że gry przestrzenne mogą stanowić krok w kierunku bardziej realistycznego modelowania procesów nowotworowych i projektowania skuteczniejszych strategii leczenia.

Rozdział 4

Model raka prostaty

4.1 Opis modelu

Nowotwory cechują się zmiennością zarówno przestrzenną jak i czasową zarówno typów jak i gęstości komórek nowotworowych, składu komórek układu odpornościowego oraz czynników środowiskowych - pH, tlen i glukoza. Zmienność ta ma tendencję do wzrastania wraz z progresją nowotworu i pogarsza prognozy stanu pacjenta. Głównym czynnikiem, wpływającym na heterogenność guza, jest dynamika jego naczyń krwionośnych. Przepływ krwi zapewnia dostawę składników odżywczych, w związku z czym, im bliżej naczyń krwionośnych, tym wyższa dostępność zasobów i niższa ilość toksyn. Lloyd *et al.* [82] dowiedli, że dla raka piersi, ilość komórek estrogenowo-zależnych wzrasta w próbkach biopsyjnych o większej gęstości i wielkości naczyń krwionośnych, oraz, że te komórki raczej się wokół nich skupiają, w związku z czym odległość od naczynia krwionośnego może mieć wpływ na wyniki interakcji konkurencyjnych fenotypów.

Tego typu lokalne różnice w dostępności zasobów i warunkach mikrośrodowiskowych znajdują swoje odzwierciedlenie w modelach matematycznych opisujących dynamikę nowotworu. Wyplaty rozumiane są jako szansa danej komórki na proliferację. Oryginalnie, You *et al.* [163], Zhang *et al.* [167] i Cunningham *et al.* [36] założyli, że rak prostaty może być opisany przy pomocy następującego modelu (tabela 4.1):

Strategia ($\rightarrow$)	$T+$	TP	$T-$	N
$T+$	θ	a	b	1
TP	c	θ	d	1
$T-$	e	f	θ	1
N	0	0	0	0

Tabela 4.1: Macierz wyplat dla czterech fenotypów modelu raka prostaty.

Zmienne w macierzy były wartościami z zestawu 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 spełniającymi założenia $a > f, c > e, b < d, a > b, c > d, e > f$ (na podstawie biologii nowotworu z [163], [167]).

Rak prostaty najczęściej przerzutuje do kości lub węzłów chłonnych. Przerzuty są niejednorodne pod względem fenotypu komórek nowotworowych i można w nich rozróżnić co najmniej trzy typy komórek nowotworowych: fenotyp $T+$, posiadający receptory androgenu i wymagający zewnętrznego źródła testosteronu do przeżycia i proliferacji; fenotyp TP również z receptorami androgenowymi, ale wytwarzający dostępny także dla pozostałych fenotypów testosteron i fenotyp $T-$ pozbawiony receptorów androgenu, niezależny całkowicie od obecności tego hormonu. Jest to zachowanie alegoryczne do opisanego wyżej raka piersi. Podczas leczenia, komórki o fenotypie $T+$ mogą być niszczone przez deprywację androgenu (kastracja hormonalna), $T+$ i TP przez terapię celującą w receptory androgenu, a $T-$ z kolei odpowiada jedynie na chemioterapię. Najbliżej naczyń krwionośnych skupione będą fenotypy testosterono-zależne, jako że krew wraz z tlenem przenosi również hormony. Im dalej od naczynia, tym większa częstość występowania naturalnie słabszego fenotypu $T-$, jako że jest on niezależny od dostaw hormonu.

Poza zasięgiem wpływu naczynia krwionośnego, w strefie pozbawionej substancji odżywczych, żaden z powyższych fenotypów nie jest w stanie proliferować [164]. Zakłada się istnienie stref dostępności składników odżywczych i hormonów. Zostały one opisane w rozdziale 2.4.

Dla każdej strefy zdefiniowano macierz wypłat o następującej strukturze (tabela 4.2):

Strategia ($\rightarrow$)	T+	TP	T-	N
T+	0.1	$a + 0.1$	$b + 0.1$	1
TP	$c + 0.1$	0.1	$d + 0.1$	1
T-	$e + 0.1$	$f + 0.1$	0.1	1
N	0	0	0	0

Tabela 4.2: Macierz wypłat dla czterech fenotypów modelu raka prostaty z uwzględnieniem naczynia krwionośnego.

Element macierzy w i -tym wierszu i j -tej kolumnie oznacza prawdopodobieństwo, że komórka o i -tym fenotypie proliferuje po interakcji z komórką o fenotypie j -tym.

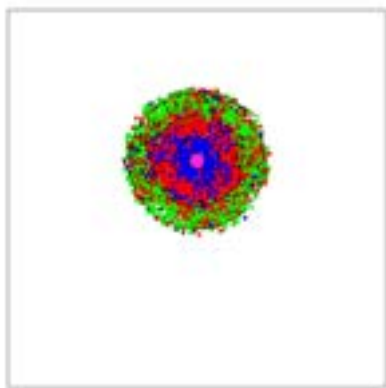
Do oryginalnej macierzy do elementów na przekątnej dodano 0.1, dzięki czemu komórki będą zawsze miały szansę proliferować. Wartości z macierzy pokazanej w tabeli 4.2 nie spełniają już nierówności, które spełniały wartości z macierzy ukazanej w tabeli 4.1. Zamiast tego, wprowadzono założenia, mające na celu stworzenie stref z odpowiednim dominującym fenotypem. Dla **strefy 2.**, najbardziej wysyczonej w składniki odżywcze i testosteron ze względu na bliskość naczynia krwionośnego, wartość a musi być większa niż b , ponieważ komórka o fenotypie $T+$ radzi sobie lepiej z produkującą testosteron komórką TP niż $T-$; wartość c musi być mniejsza niż d gdyż komórka TP ma większą wypłatę dla interakcji z $T-$ niż z $T+$, ponieważ $T+$ jest tu najsilniejszą komórką; wartość a musi być większa niż f gdyż $T+$ lepiej sobie radzi niż $T-$ z TP i ostatecznie, d musi być większe niż b ponieważ TP ma większą wypłatę kontra $T-$ niż $T+$ ponieważ $T-$ nie produkuje potrzebnemu $T+$ testosteronu. Jednym z możliwych zestawów nierówności dla tych założeń jest $a > d > b > e > f > c$. W przypadku **strefy 3.**, uboższej w składniki odżywcze i testosteron, faworyzującej fenotyp TP , wartość c musi być większa niż wartość d , ponieważ TP lepiej sobie radzi z mniej już kompetytywnym fenotypem $T+$ niż z $T-$; podobnie wartość e musi być większa niż f gdyż $T-$ ma większą wypłatę kontra $T+$ niż kontra TP ; wartość b musi być większa niż f ponieważ TP lepiej sobie radzi niż $T-$ przy interakcji z $T+$ i ostatecznie wartość d musi być większa niż b , gdyż TP ma lepszą wypłatę niż $T+$ przy interakcji z $T-$, jako że $T+$ nie otrzymuje wystarczającej dawki testosteronu. Zestaw zmiennych spełniających te warunki to na przykład $c > d > a = b > e > f$. W przypadku **strefy 4.**, niemalże pozbawionej składników odżywczych i testosteronu, promującej fenotyp $T-$, wartość c musi być większa niż d , gdyż TP radzi sobie lepiej kontra $T+$ niż kontra $T-$; wartość e musi być większa niż f , ponieważ $T-$ ma większą wypłatę przy interakcji z fenotypem $T+$ niż z TP ; wartość a musi być większa niż b gdyż $T+$ potrzebuje TP , by zagwarantować sobie dostawy testosteronu i jest słabszy niż fenotyp $T-$; wartość a musi być mniejsza niż f , jako że $T-$ radzi sobie lepiej z fenotypem TP niż $T+$ i w końcu, wartość d musi być większa niż b , ponieważ TP ma większą wypłatę niż $T+$ przy interakcji z $T-$, jako że $T+$ brakuje testosteronu do funkcjonowania. Zmienne spełniające te kryteria to $c = e > f > a > d > b$.

Do obu pokazanych w tym rozdziale macierzy dodano jawnie fenotyp zdrowy - N .

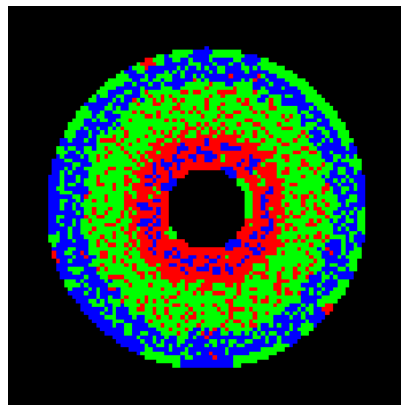
4.2 Wyniki

W tym podrozdziale zaprezentowane są wybrane wyniki dwu- i trójwymiarowej symulacji modelu raka prostaty z uwzględnieniem naczynia krwionośnego. Na rysunkach kolor czerwony oznacza fenotyp $T+$, zielony TP , niebieski $T-$ i czarny - N . Populacja początkowa jest okręgiem

(bądź kulą) losowo wypełnionym równolicznymi populacjami komórek nowotworowych. Zastosowanym sąsiedztwem jest sąsiedztwo Moore'a, jako że bardziej odpowiada ono rzeczywistości. W przypadku rysunków przedstawiających symulację siatki trójwymiarowej, przedstawiają one zawsze środkową warstwę gry ze względu na trudność w klarownym przedstawieniu dużych siatek trójwymiarowych na papierze.



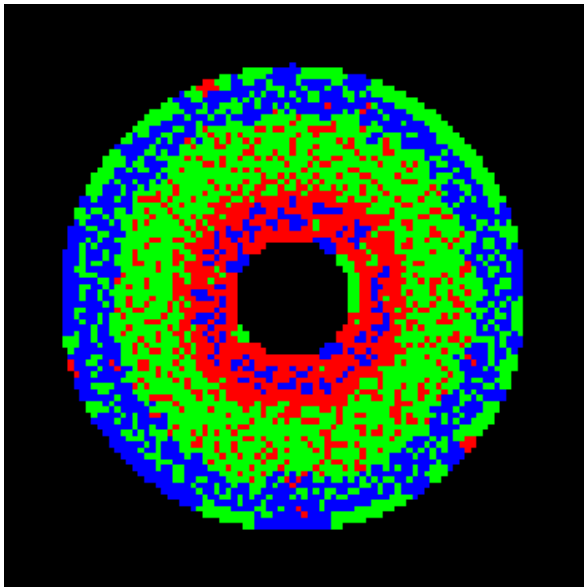
(a) Wynik przestrzenny, wszystkie generacje, reprodukcja deterministyczna - oryginał.



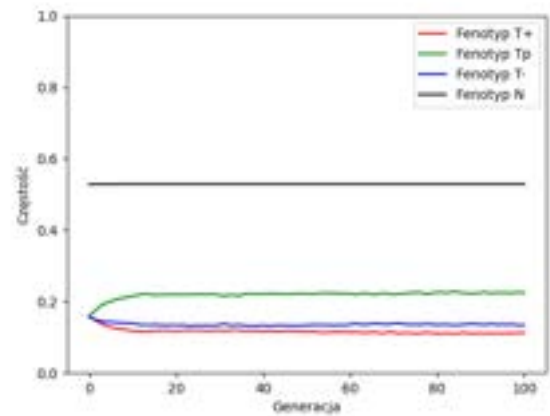
(b) Wynik przestrzenny, wszystkie generacje, reprodukcja deterministyczna - wynik symulacji programu GaTher3DEvo.

Rysunek 4.1: Porównanie wyników otrzymanych przez autorów modelu i poprzez program GaTher3DEvo.

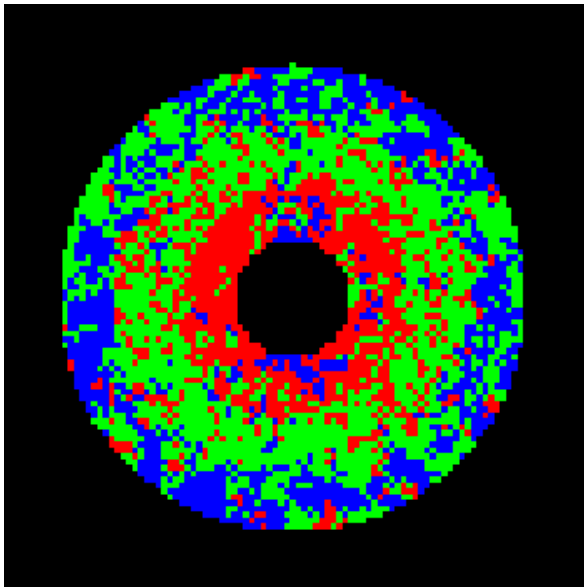
Porównując wyniki oryginalne z artykułu You *et al.* [164] widoczne na rysunku 4.1a z otrzymanymi przez program GaTher3DEvo, zaprezentowanymi na rysunku 4.1b, można stwierdzić podobny charakter zmian. W obu widać wyraźne okręgi reprezentujące odpowiednie fenotypy dominujące dane strefy. Fenotypy zwycięskie nie usunęły jednak konkurentów - w strefie drugiej przy dominującym fenotypie T+ (w oryginale kolor niebieski, według GaTher3DEvo czerwony) pozostała obecność fenotypu T- i Tp, w strefie trzeciej oprócz zwycięskiego Tp (oryginalnie kolor czerwony, według programu zielony) zachował się również fenotyp T+ i ostatecznie w strefie czwartej dominujący fenotyp T- (oryginalnie zielony, według programu niebieski) oszczędził konkurentów. Na podstawie tego można stwierdzić, że symulacje dały porównywalne, podobne wyniki.



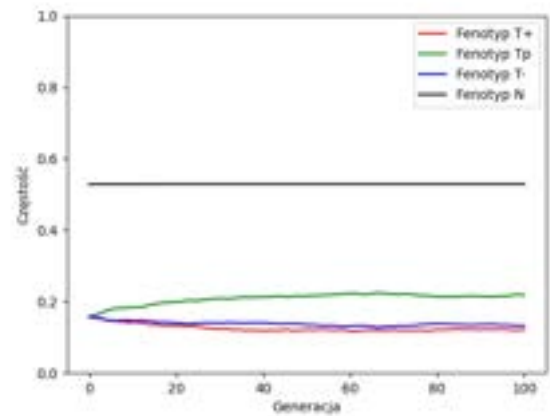
(a) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - kula.



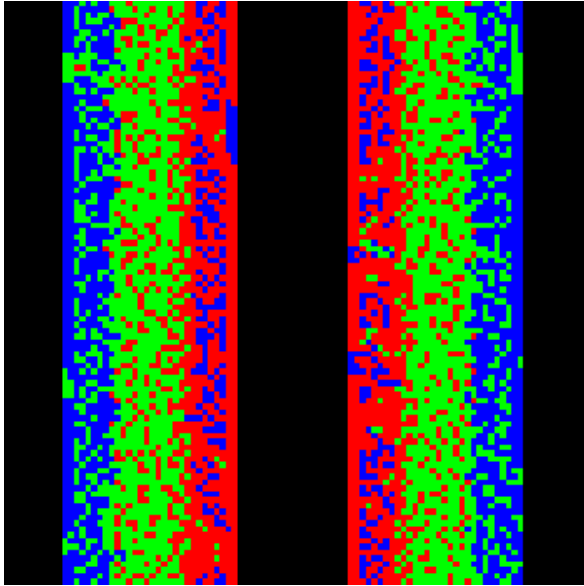
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - kula.



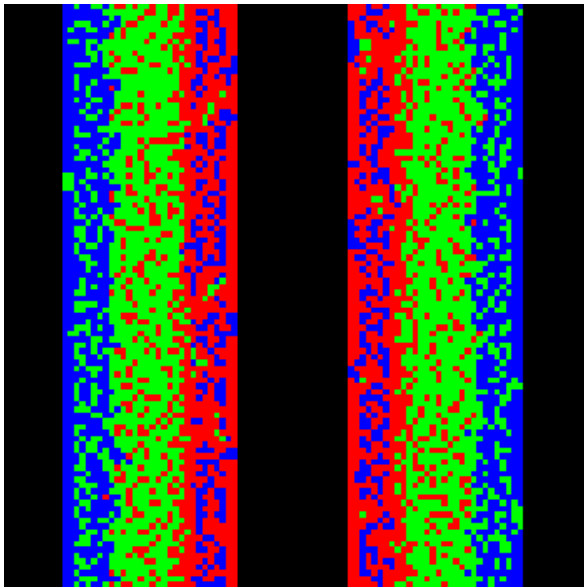
(c) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - kula.



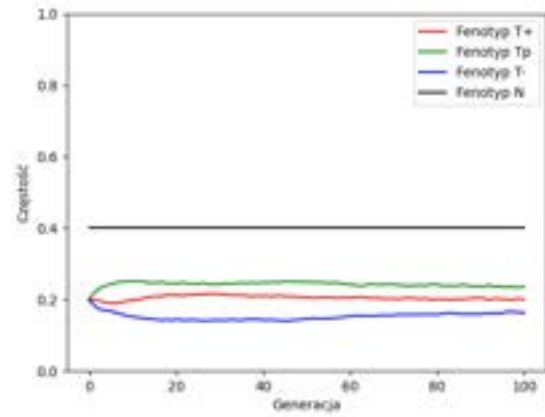
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - kula.



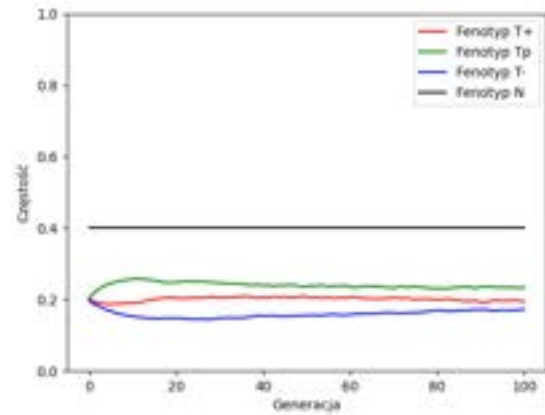
(e) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego.



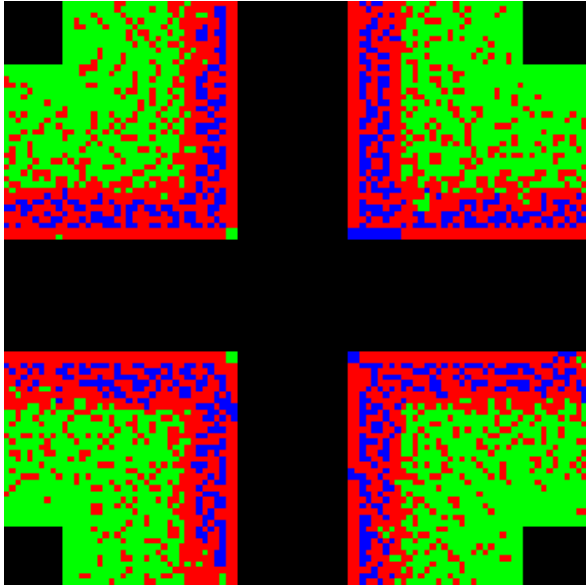
(g) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego.



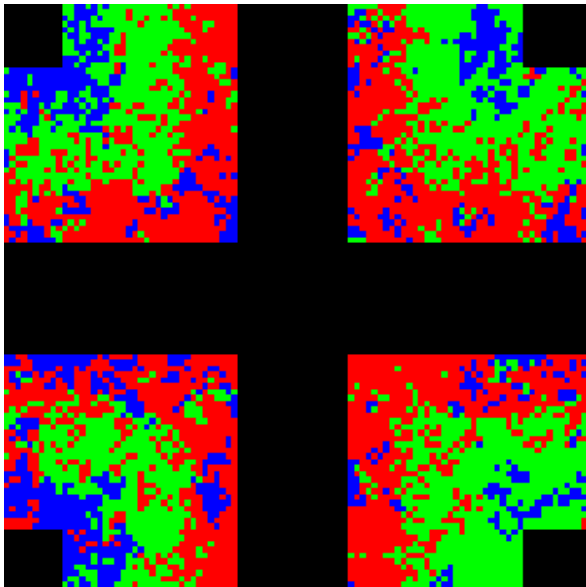
(f) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego.



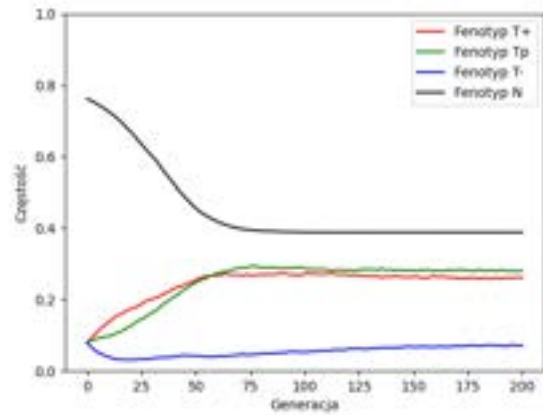
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego.



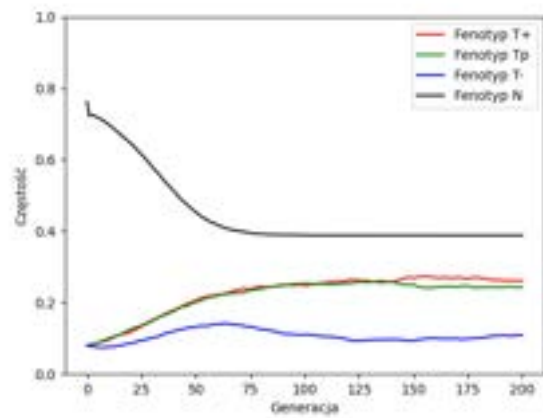
(i) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.



(k) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.

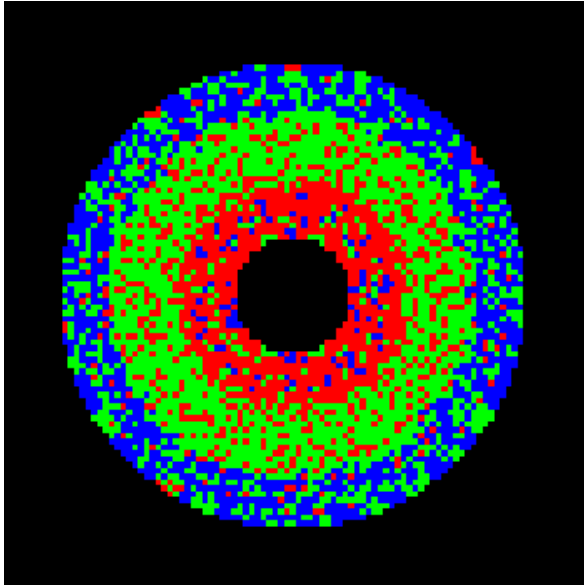


(j) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.

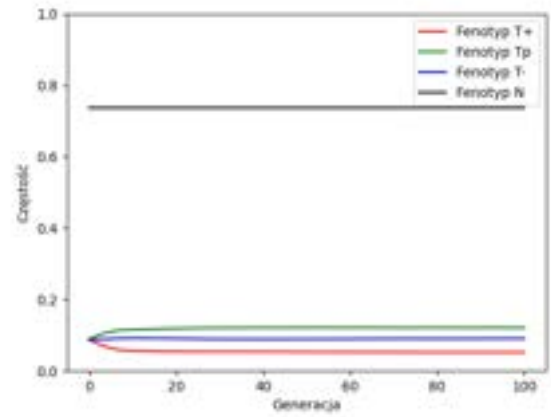


(l) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry dwuwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.

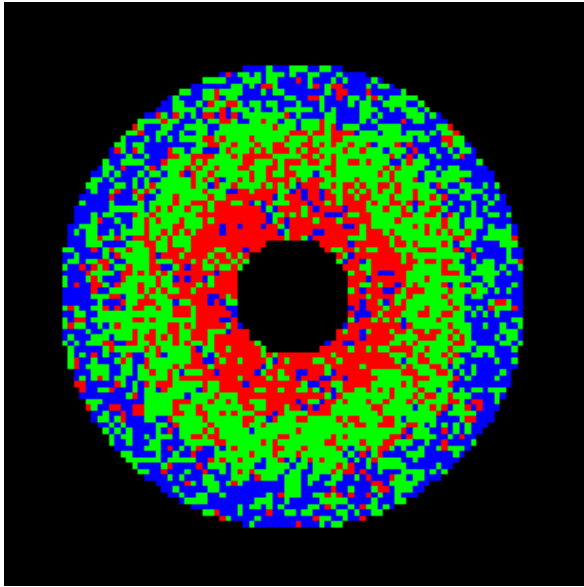
Rysunek 4.2: Porównanie wyników dla różnych metod reprodukcji i siatek początkowych dla modelu raka prostaty - symulacja gier dwuwymiarowych.



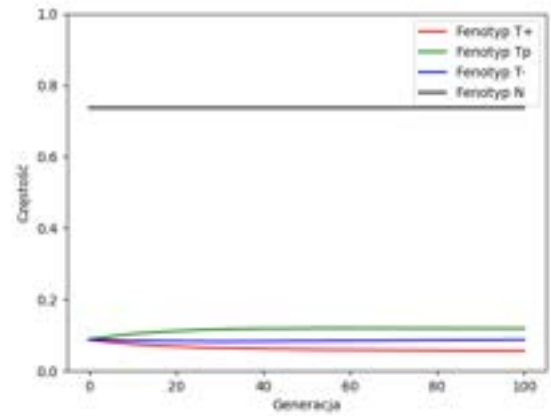
(a) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - kula.



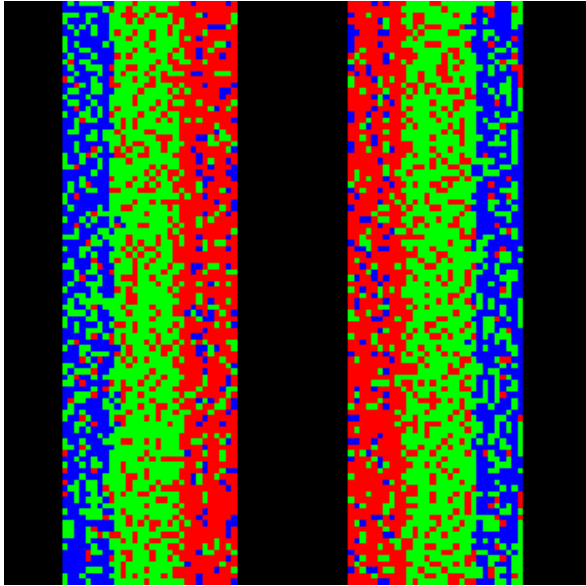
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - kula.



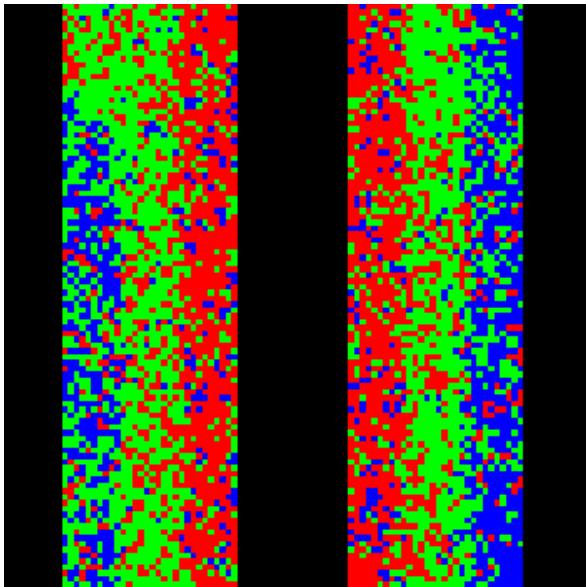
(c) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - kula.



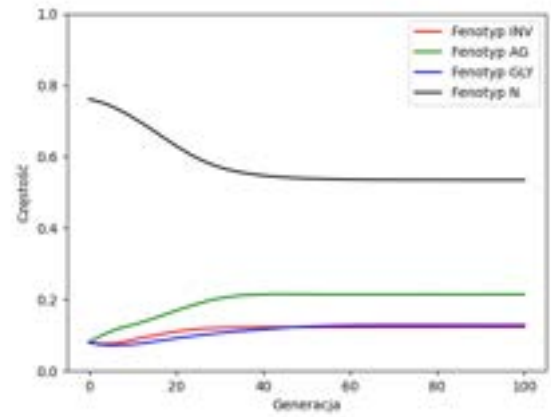
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - kula.



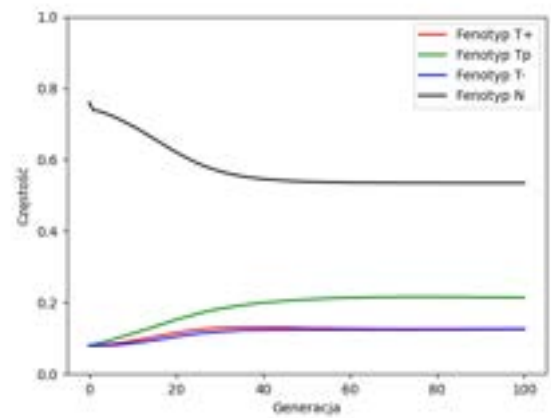
(e) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczynia krwionośnego.



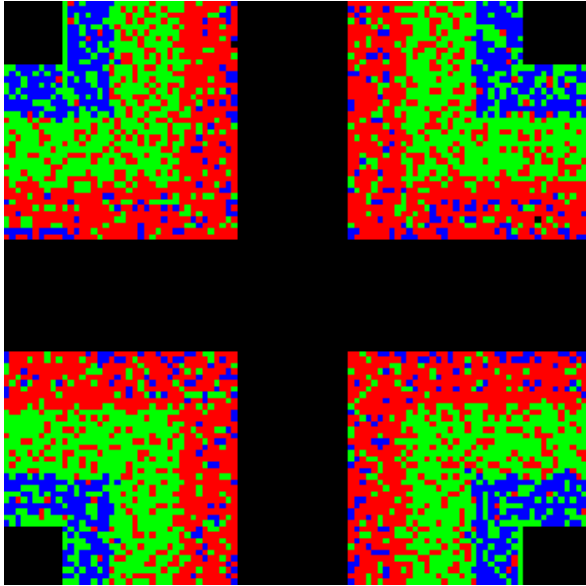
(g) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczynia krwionośnego.



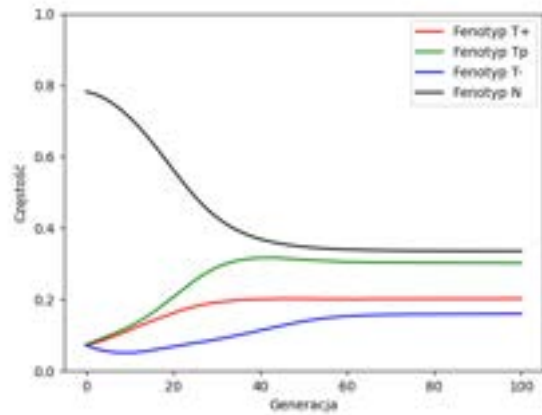
(f) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczynia krwionośnego.



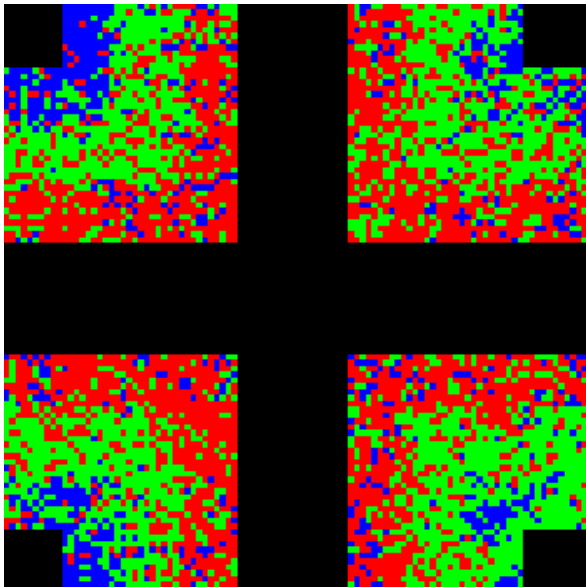
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - z uwzględnieniem naczynia krwionośnego.



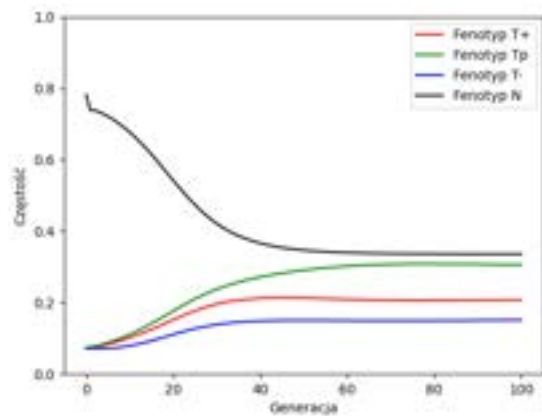
(i) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.



(j) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.



(k) Wynik przestrzenny dla 100 generacji, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.



(l) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna; symulacja gry trójwymiarowej, siatka gry - przecinające się naczynia krwionośne.

Rysunek 4.3: Porównanie wyników dla różnych metod reprodukcji i siatek początkowych dla modelu raka prostaty - symulacja gier trójwymiarowych.

Dla dwóch i trzech wymiarów, jak i obu metod reprodukcji wyniki są bardzo podobne w przypadku symulacji siatki gry z kulą (rysunki 4.2a-4.2d, 4.3a-4.3d), jednak już dla pojedynczego naczynia krwionośnego pojawiają się różnice. W przypadku gier trójwymiarowych, dwa słabsze fenotypy mają bardzo zbliżone wartości częstości występowania (rysunki 4.3f, 4.3h), z kolei dla gier dwuwymiarowych wyraźnie się one od siebie różnią (rysunki 4.2f, 4.2h). Dla dwóch przecinających się naczyń krwionośnych różnice są jeszcze bardziej wyraźne - o ile w przypadku metody deterministycznej zmiany są wyłącznie ilościowe (rysunki 4.2j, 4.3j), tak dla probabili-

stycznej zmienił się też dominujący fenotyp (rysunki 4.2l, 4.3l).

4.3 Dyskusja

Model operaty na trzech fenotypach raka prostaty dobrze ilustruje dynamikę odpowiedzi guza na hormonoterapię. Wyniki potwierdzają, że może ona prowadzić do dominacji nowotworu przez komórki niezależne od androgenu. Podkreśla to konieczność opracowania strategii, która wyeliminuje komórki wrażliwe na brak androgenu, ale też ograniczy tempo przyrostu komórek androgenowo-niezależnych.

Wyniki pokazują, jak ważny jest wybór siatki gry. O ile w przypadku kuli wyniki dla dwu- i trójwymiarowej gry były bardzo zbliżone do siebie, to już dla pojedynczego naczynia krwionośnego pojawiają się duże różnice w częstościach występowania fenotypów między różnymi wymiarowościami gry. Sugerują one, że przy zmianie promieni odpowiednich cylindrów (stref), różnice byłyby jeszcze większe. W przypadku dwóch przecinających się naczyń krwionośnych, dla jednej z metod reprodukcji zmienił się również dominujący fenotyp, co daje wniosek, że ważny jest również dobór odpowiedniej metody reprodukcji. Warto jednak zauważyć, że został on jedynie nieznacznie przewyższony liczebnie - i znowu, gdyby nieznacznie zwiększyć promień jego faworyzowanej strefy, z pewnością królowałby niepodzielnie. Ogólnie w wynikach fenotypem zwycięskim okazał się fenotyp Tp , jednak każdorazowo osiągnięto polimorfizm wszystkich trzech fenotypów nowotworu (czterech, jeśli liczyć również fenotyp zdrowych komórek). Ponadto, w przypadku gier dwuwymiarowych, dla przecinających się naczyń krwionośnych, a także dla gier trójwymiarowych przy okazji pojedynczego naczynia krwionośnego, na początku symulacji wystąpiły niewielkie perturbacje względem tego, który z fenotypów jest najsłabszy; dla wszystkich pozostałych przypadków już w pierwszych generacjach widoczne było, jak przedstawia się ich hierarchia i jedynym pytaniem pozostawała kwestia, jakie będą ostatecznie wartości częstości ich występowania.

W stosunku do pracy [164], model raka prostaty został rozszerzony o ujęcie przestrzenne w dwóch i trzech wymiarach, co pozwoliło uchwycić lokalne interakcje między fenotypami. Dodatkowo przeanalizowano różne konfiguracje naczyń krwionośnych, co przybliżyło wyniki do warunków istniejących w rzeczywistym nowotworze. Zastosowanie oprogramowania GaTher3DEvo pozwoliło na analizę zarówno zmian częstości fenotypów w czasie, jak i rozmieszczenia przestrzennego, co daje jakościowo nowe wyniki względem istniejących już prac. Takie podejście umożliwia lepsze zrozumienie dynamiki nowotworu i stanowi fundament do modelowania strategii terapeutycznych w realistycznych warunkach.

Rozdział 5

Model glejaka mózgu

5.1 Model glejaka bez uwzględnienia naczynia krwionośnego

5.1.1 Opis modelu

Komórki nowotworowe cechują się, między innymi, autonomicznym wzrostem, neoangiogenezą oraz możliwością tworzenia przerzutów. Ponadto, często przechodzą one na glikolizę zamiast bardziej wydajnego cyklu Krebsa w celu uniezależnienia się od ilości tlenu, w warunkach zagrożenia hipoksją, gdy w trakcie rozrostu nowotwór nie otrzymuje jego wystarczającej ilości. Komórki o metabolizmie glikolitycznym potrafią zmieniać lokalne pH na swoją korzyść - te, których metabolizm zależny jest od tlenu, w większości przypadków ulegają apoptozie lub nekrozie po ekspozycji na kwaśne środowisko. Wszechobecne przejście na glikolizę zostało potwierdzone w wielu nowotworach, między innymi w glejaku mózgu. To, jak często glikoliza występuje w nowotworach inwazyjnych, sugeruje, że pomaga ona w pojawieniu się fenotypów inwazyjnych. Model bada hipotezę, wysuniętą przez Gatenby'ego *et al.* [44], jakoby glikoliza była krokiem początkowym naciekania nowotworu dla modelu glejaka mózgu [21].

Początkowo, komórki nowotworu cechuje autonomiczny wzrost, to jest nie wymagają zewnętrznych czynników wzrostu i ignorują sygnały hamujące wzrost, a następnie, w drodze ewolucji, stają się fenotypem mobilnym (inwazyjnym) lub glikolityczny. Model opisany jest trzema zmiennymi: k , n i c . Zmienna k oznacza koszt dostosowania poniesiony przez fenotyp nie-glikolityczny przy przejściu na glikolizę, zmienna n oznacza koszt dostosowania poniesiony przez nie-glikolityczną komórkę, by żyć w kwasowym środowisku, a także zysk uzyskany przez glikolityczną komórkę żyjącą w kwasowym środowisku (wypiera inne, dlatego ma więcej surowców) i ostatecznie zmienna c oznacza koszt dostosowania poniesiony przez ruchliwe komórki w związku ze zmniejszoną proliferacją (podczas przemieszczania nie są w stanie proliferować).

Wypłata rozumiana jest jako szansa danego fenotypu na proliferację. Element macierzy w i -tym wierszu i j -tej kolumnie oznacza prawdopodobieństwo, że komórka o i -tym fenotypie proliferuje po interakcji z komórką o fenotypie j -tym. Dla modelu zdefiniowano macierz wypłat o następującej strukturze (tabela 5.1):

Strategia ($\rightarrow$)	INV+	AG	GLY-	N
INV+	$1 - c/2$	$1 - c$	$1 - c$	1
AG	1	0.5	$0.5 - n$	1
GLY-	$1 - k$	$0.5 + n - k$	$0.5 - k$	1
N	0	0	0	0

Tabela 5.1: Macierz wypłat dla czterech fenotypów modelu glejaka.

Element macierzy w i -tym wierszu i j -tej kolumnie oznacza prawdopodobieństwo, że komórka o i -tym fenotypie proliferuje po interakcji z komórką o fenotypie j -tym.

Warto zauważyć, że w macierzy wypłat pojawił się nieistniejący w oryginalnej pracy fenotyp N, oznaczający zdrowe komórki nerwowe mózgu. Jest on bezbronny i przegrywa z każdym innym fenotypem. Zadeklarowano go, by niejako umiejscowić glejaka w przestrzeni - model zaproponowany przez Basantę *et al.* był zawieszony w próżni.

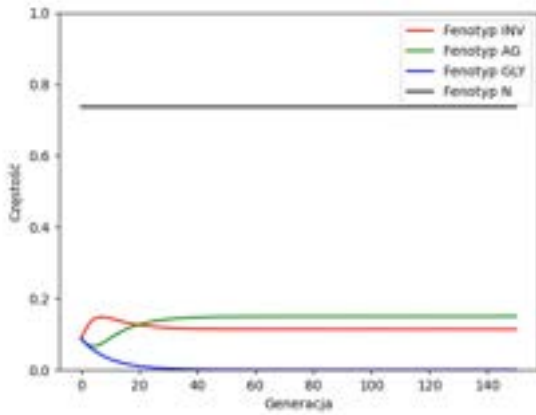
5.1.2 Wyniki

W tym podrozdziale zaprezentowane są wybrane wyniki dwu- i trójwymiarowej symulacji modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczynia krwionośnego. Na rysunkach kolor czerwony oznacza fenotyp INV, zielony AG, niebieski GLY i czarny - N. Populacja początkowa jest okręgiem (bądź kulą) losowo wypełnionym równolicznymi populacjami komórek nowotworowych. Zastosowanym sąsiedztwem jest sąsiedztwo Moore'a, jako że bardziej odpowiada ono rzeczywistości. W przypadku rysunków przedstawiających symulację siatki trójwymiarowej, przedstawiają one zawsze środkową warstwę gry ze względu na trudność w klarownym przedstawieniu dużych siatek trójwymiarowych na papierze.

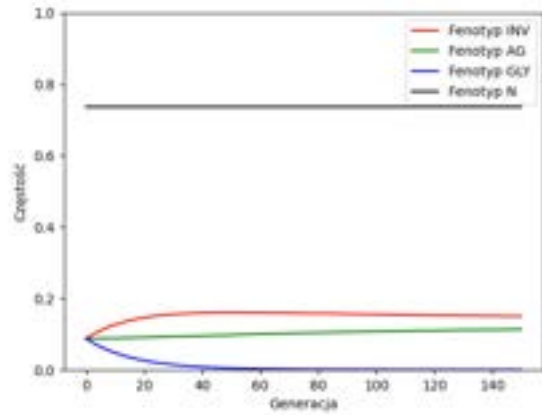
Część opisanych w tym rozdziale wyników została już przedstawiona w publikacjach [50], [138].

5.1.2.1 Model z uwzględnieniem geometrii kuli

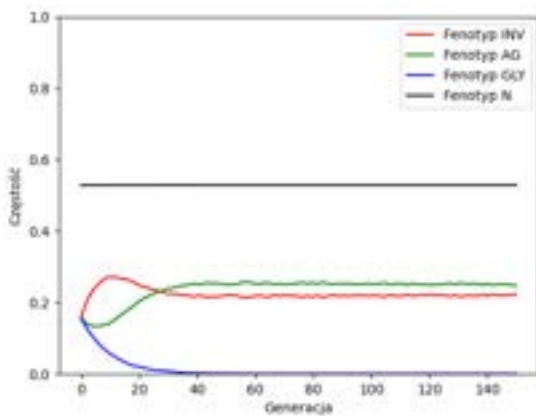
Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki są wynikami symulacji modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczynia krwionośnego, gdzie siatkę gry stanowi kula opisana w podrozdziale 2.4 i zaprezentowana na rysunku 2.4.



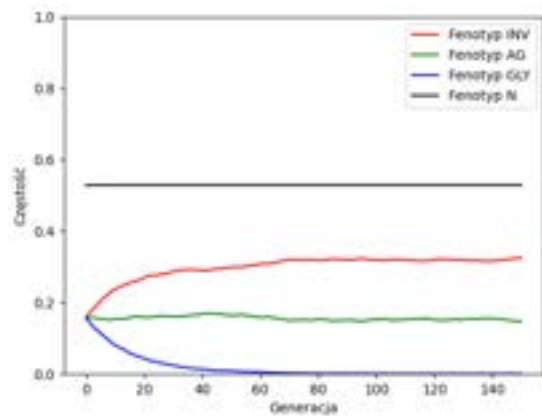
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



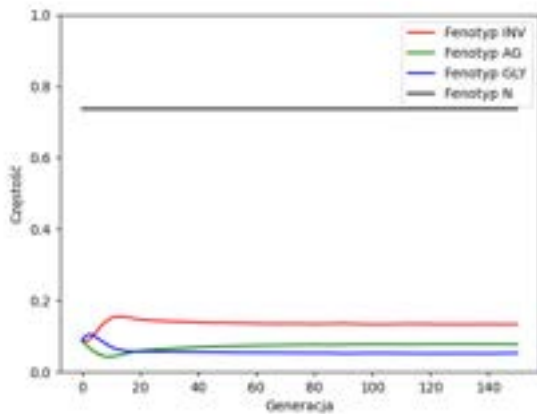
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



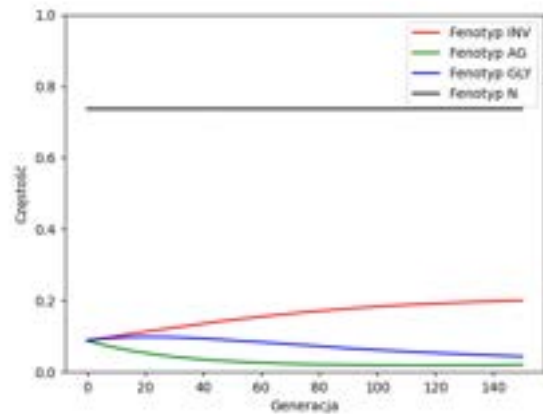
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



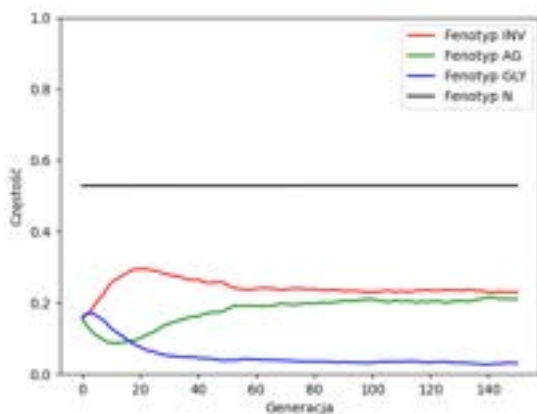
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



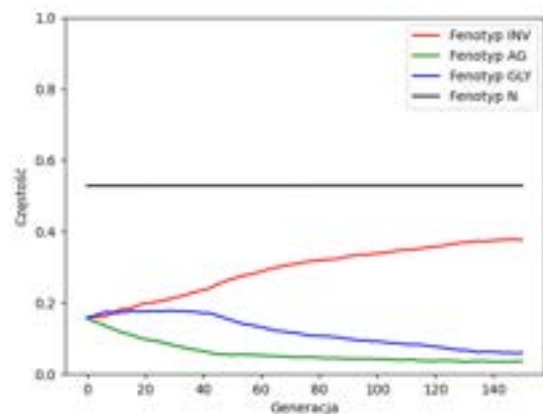
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



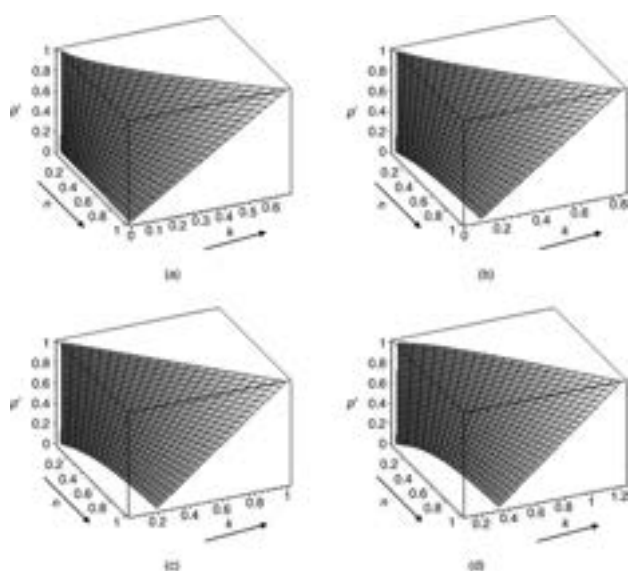
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



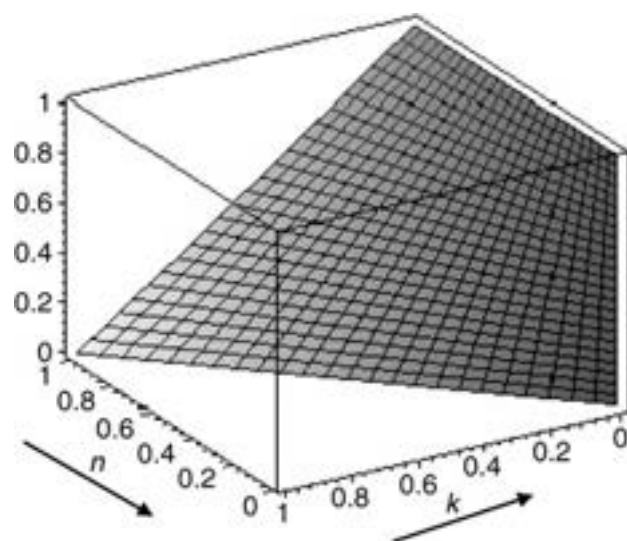
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek 5.1: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci kuli.

Istnieje duże podobieństwo między wynikami dla dwu- i trójwymiarowej gry dla obu metod reprodukcji, co najwyżej różnią się pod względem częstości występowania poszczególnych fenotypów bez zmiany dominującego (rysunki 5.3e-5.3h). Dla niektórych wystąpiła jednak zamiana; dominujący fenotyp zielony dla reprodukcji deterministycznej został zdominowany fenotypem czerwonym w reprodukcji deterministycznej dla dwóch i trzech wymiarów (rysunki 5.1a i 5.1c). Zachodzi to wyłącznie, gdy zmienne mają następujące wartości: $c = 0.50$, $k = 0.75$ i $n = 0.75$.

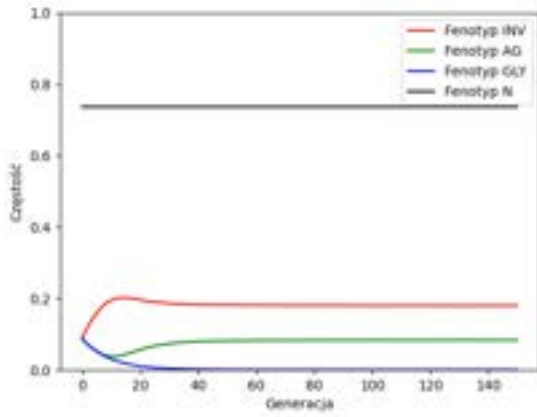


(a) Procentowa częstość występowania fenotypu AG (p') względem wartości zmiennych n i k , dla następujących wartości kosztu mobilności c : a) 0; b) 0.25; c) 0.50; d) 0.75.

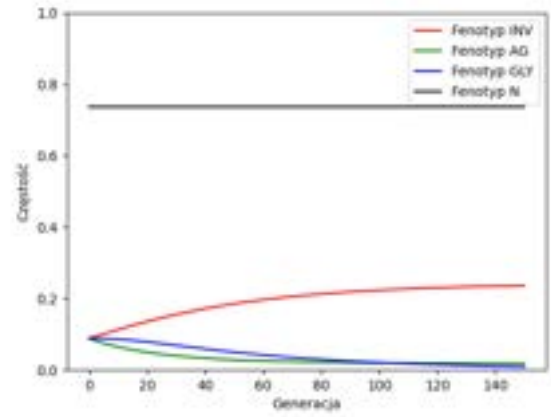


(b) Procentowa częstość występowania fenotypu INV (p') względem wartości zmiennych n i k .

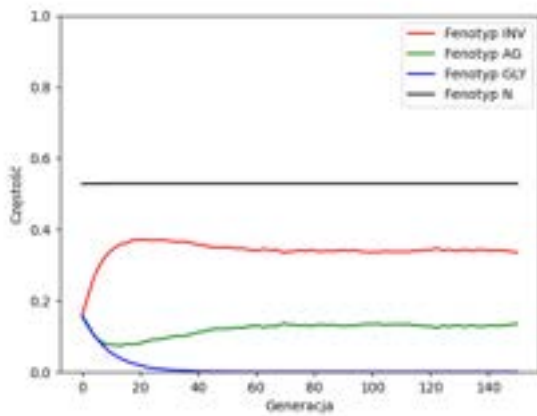
Rysunek 5.2: Wyniki otrzymane przez Basantę *et al.* [21] - za zgodą autora.



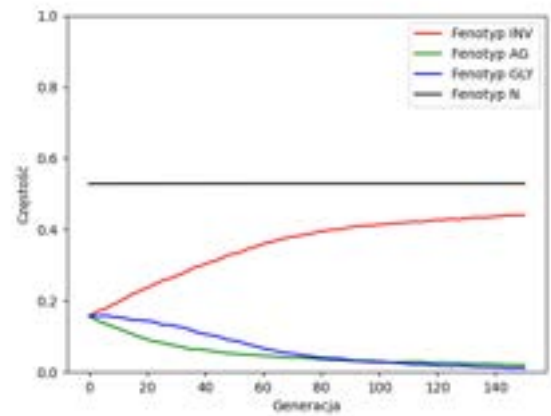
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



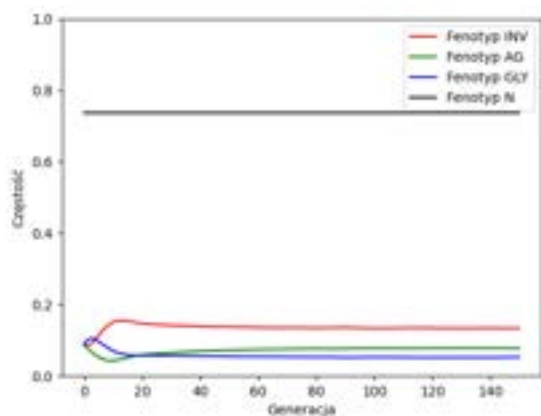
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



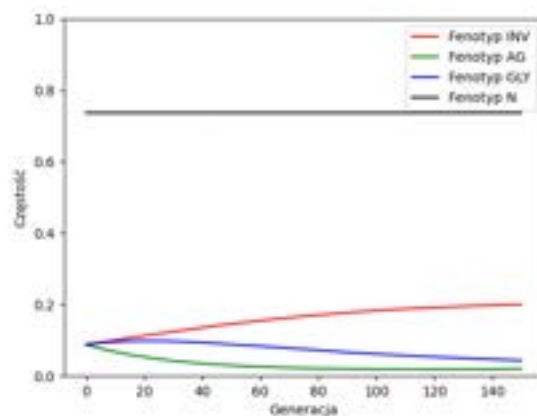
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



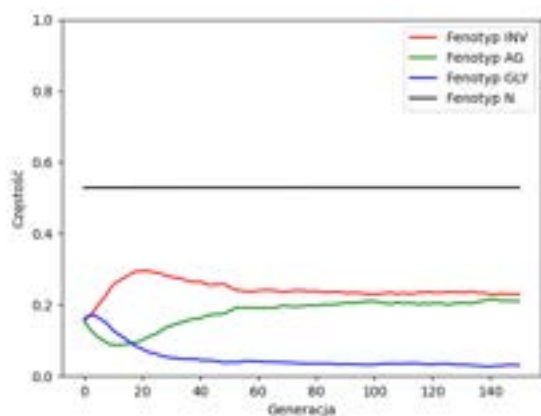
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



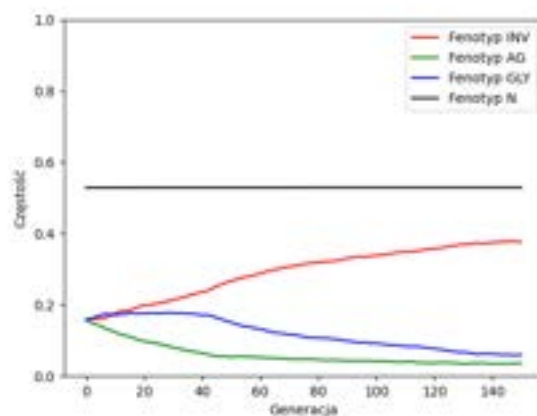
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



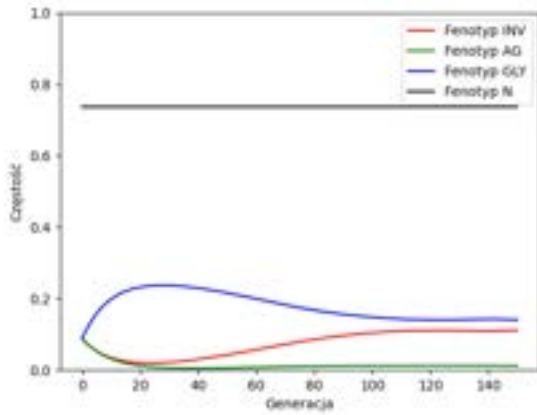
(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



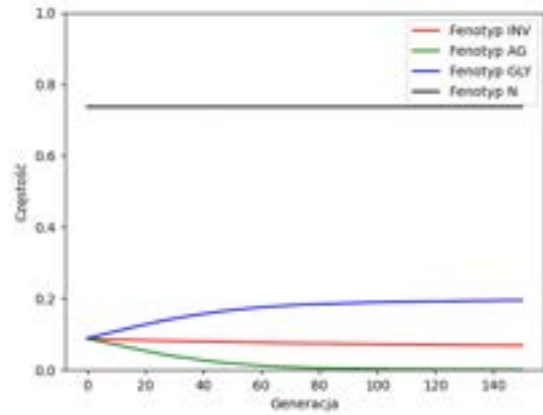
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



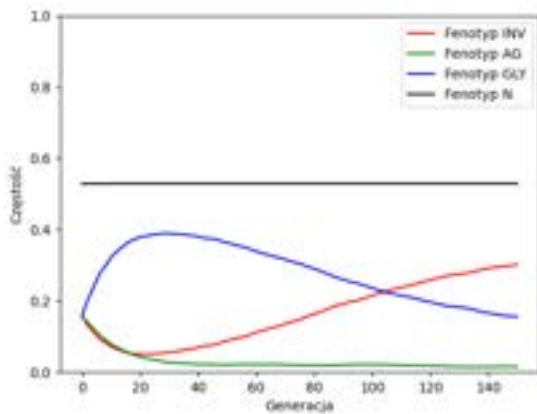
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



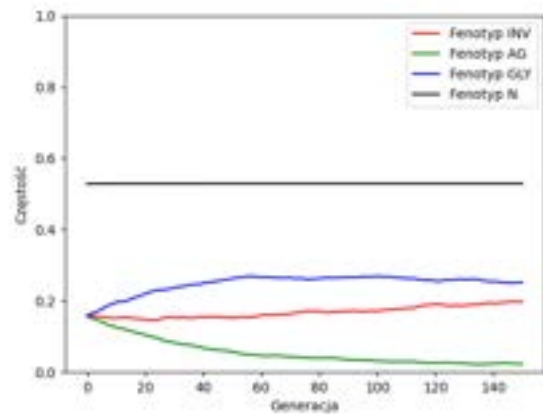
(i) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(j) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(k) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

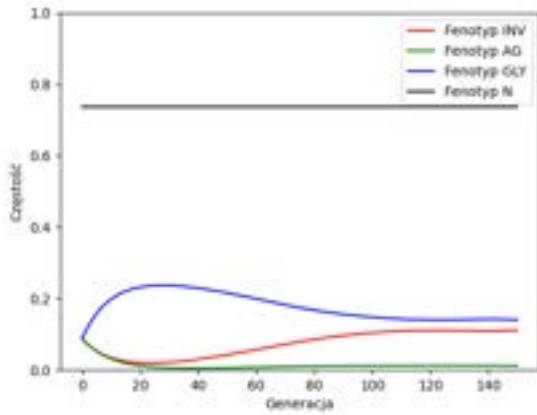


(l) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

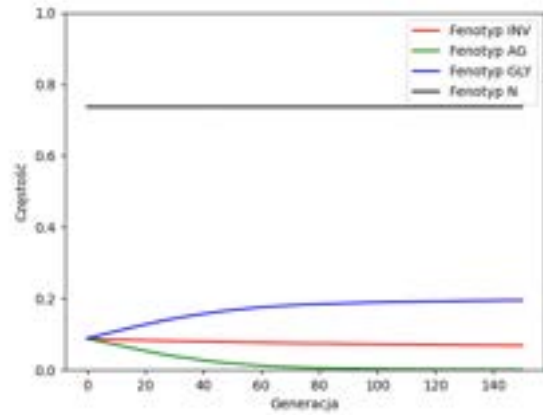
Rysunek 5.3: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej z wynikami uzyskanymi przez Basantę *et al.*

Porównując wyniki otrzymane dla standardowej analizy, przeprowadzonej przez Basantę *et al.* [21], a otrzymanymi dzięki obliczeniom przestrzennym, można zauważyć duże podobieństwo. Dla rysunku 5.2a, przy małych wartościach zmiennej k i dużych zmiennej n , dla każdego c częstość występowania fenotypu AG powinna być niewielka. I tak, dla metody reprodukcji deterministycznej przy trójwymiarowej siatce gry, przy c równym 0.25, według wyników z artykułu AG powinno zajmować około 30% komórek siatki i na wynikach otrzymanych z programu GaTher3DEvo zajmuje właśnie tyle (rysunki 5.3a, dla c równego 0.50 powinno mieć około 20% i ma podobnie na wynikach otrzymanych z programu (rysunek 5.3e), i ostatecznie dla c równego 0.75 częstość występowania fenotypu powinna wynosić 0% i wyniki programu zwracają identyczny wynik (rysunki 5.4a). Dla wyników dwuwymiarowych największa różnica zaszła przy c równym 0.50 (5.6f), gdzie częstość występowania wyniosła około 40%, lecz reszta wyników jest bardzo podobna. Z kolei dla metody probabilistycznej dla gry zarówno dwu- jak i trójwymiarowej jedynie dla c równego 0.75 wynik jest przybliżony do tego otrzymanego przez twórców modelu (rysunki 5.4b, 5.3l). Patrząc na rysunek 5.2b, dla wysokiego n i małego k fenotyp INV powinien występować często, i tak, dla obu metod reprodukcji, niezależnie od ilości wymiarów siatki gry, prawidłowość ta występuje - odpowiednio 70%, 50% i 40% dla rosnącego

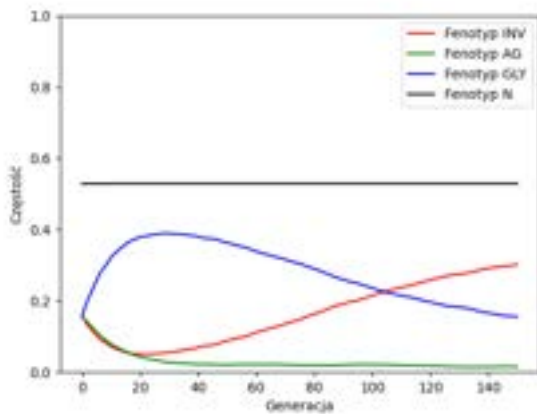
c dla metody deterministycznej (5.3a, 5.3c, 5.3e, 5.6f, 5.4a, 5.4c) i 90%, 75% i 25% dla metody probabilistycznej (5.3b, 5.3d, 5.3f, 5.3h, 5.4b, 5.3l). Niestety autorzy nie zanotowali, dla jakiej wartości c jest wykres z rysunku 5.2b, jednak bazując na wynikach liczbowych, są to raczej wyższe wartości zmiennej c .



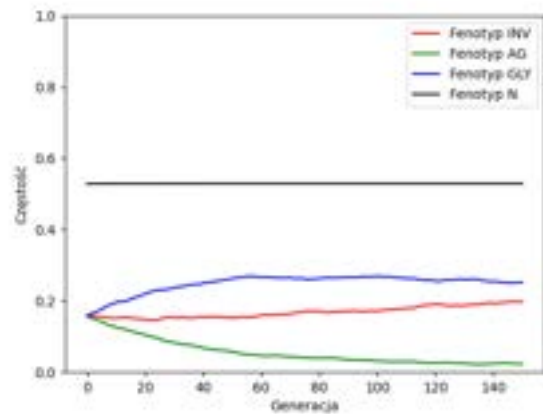
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



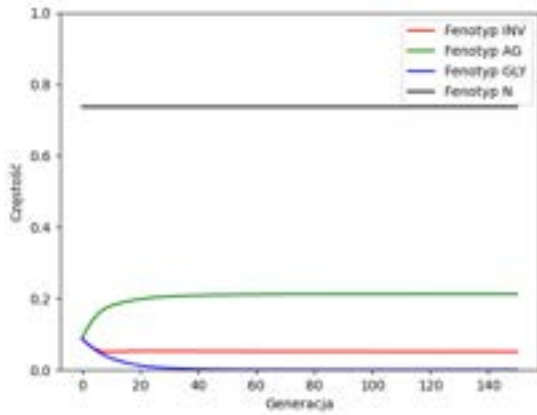
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



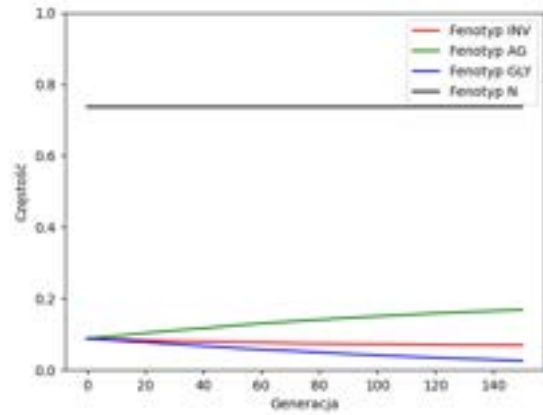
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



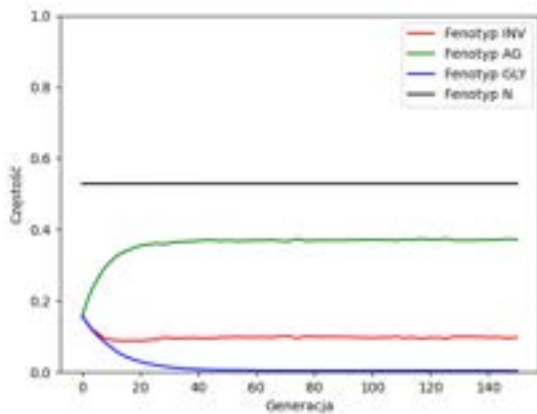
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



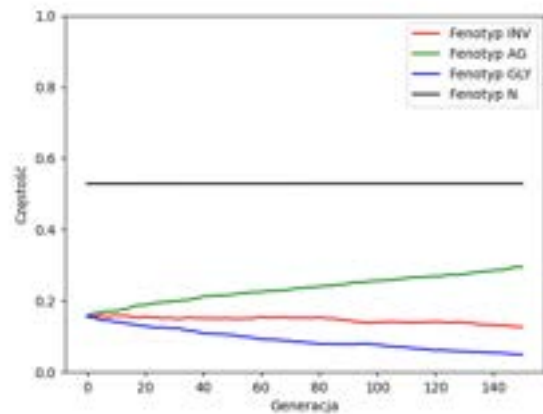
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



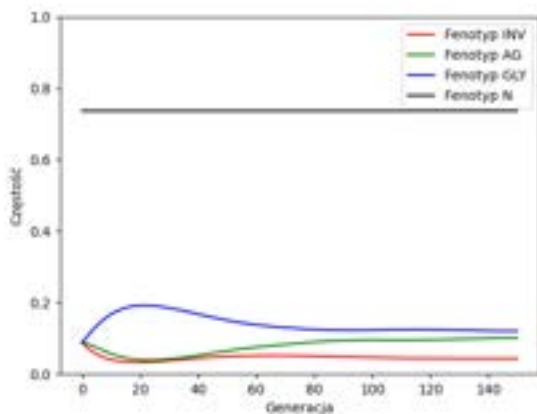
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.



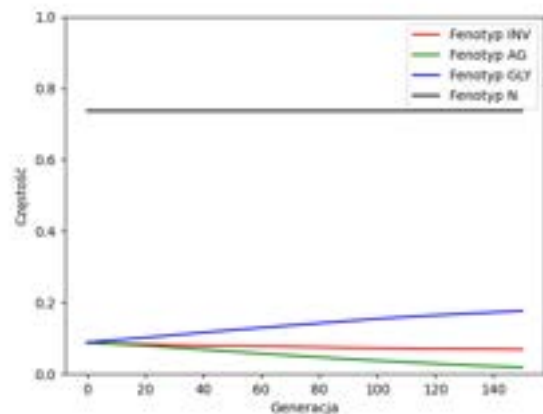
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek 5.4: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej z wynikami dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci kuli - dominujący fenotyp.

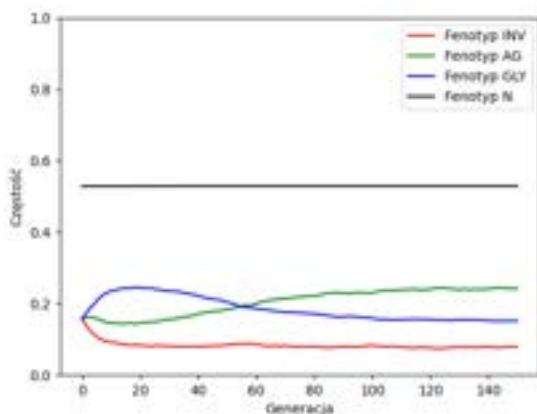
Dominujący fenotyp determinowany jest przez wartości zmiennych. By zwyciężył fenotyp niebieski, zmienna c musi wynosić 0.75 i ponadto k musi być mniejsze niż n . Zależność zachodzi dla obu metod reprodukcji, lecz niekoniecznie dla obu rodzajów wymiarowości siatki gry, co można zaobserwować na rysunkach 5.4a-5.4d. Dominujący fenotyp AG zdefiniowany jest przez c większe niż 0.25 (oraz dla 0.50 k nie może wynosić 0.25 a n 0.75, oraz dla c równego 0.75 n musi wynosić 0.25) dla wyników deterministycznych, oraz przez c równe 0.75 i dla k oraz n wynoszących 0.25 dla wyników probabilistycznych, co można zaobserwować na rysunkach 5.4e-5.4h.



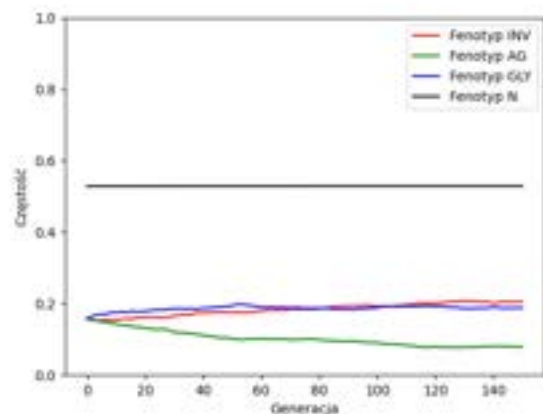
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry trójwymiarowej.



(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej.

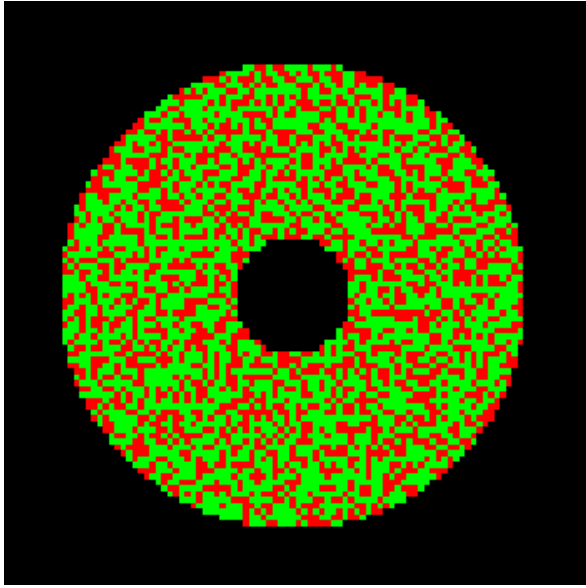


(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej.

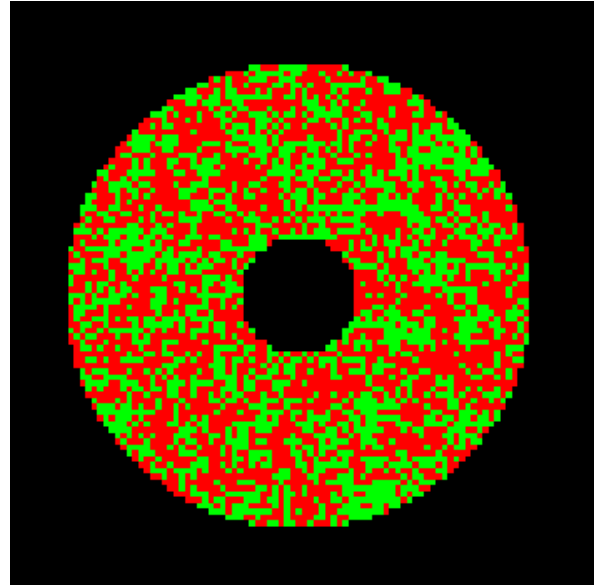
Rysunek 5.5: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyńia krwionośnego i siatki gry w postaci kuli - gra trój- i dwuwymiarowa.

Istnieją przypadki, w których zachodzą zmiany w dominującym fenotypie między grami dwu- i trójwymiarowymi. I tak, przy metodzie deterministycznej, dla wspomnianego wyżej przypadku z rysunku 5.4a oraz rysunku 5.4c zwycięzca zmienił się z fenotypu GLY w grze trójwymiarowej na fenotyp INV w grze dwuwymiarowej, a z kolei dla przypadku z rysunku 5.5a oraz rysunku 5.5c fenotyp GLY, zwycięzca gry trójwymiarowej, przegrał z fenotypem AG w grze dwuwymiarowej. Dla metody probabilistycznej jedyna zmiana zaszła w przypadku

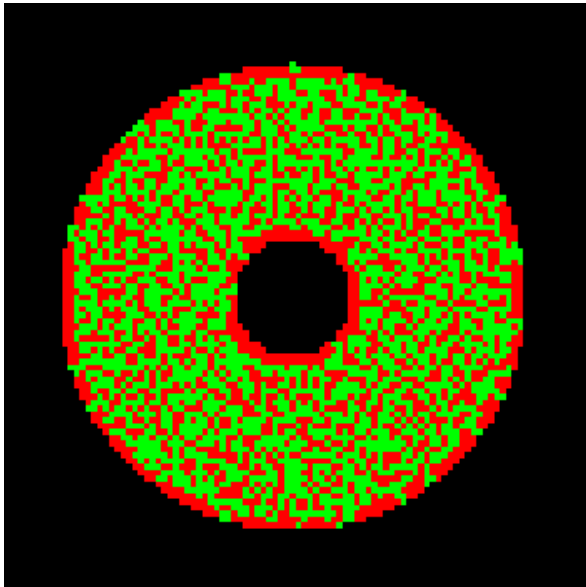
z rysunku 5.5b oraz rysunku 5.5d, gdzie w przypadku gry dwuwymiarowej fenotyp INV pokonał fenotyp GLY z gry trójwymiarowej.



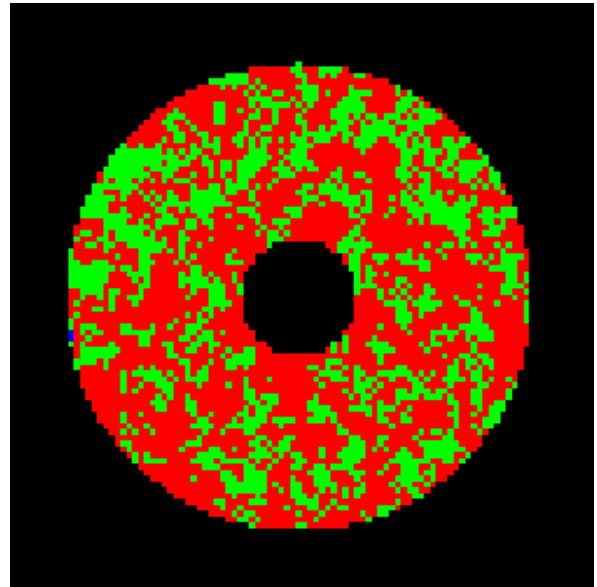
(a) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(c) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.



(d) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek 5.6: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci kuli - skupiska fenotypu INV.

Warto też zauważyć, że w przypadku reprodukcji probabilistycznej występują znacznie większe skupiska fenotypu INV niż w reprodukcji deterministycznej. Jest to związane z definicją reprodukcji probabilistycznej - daje ona większe szanse fenotypowi słabszemu na przetrwanie,

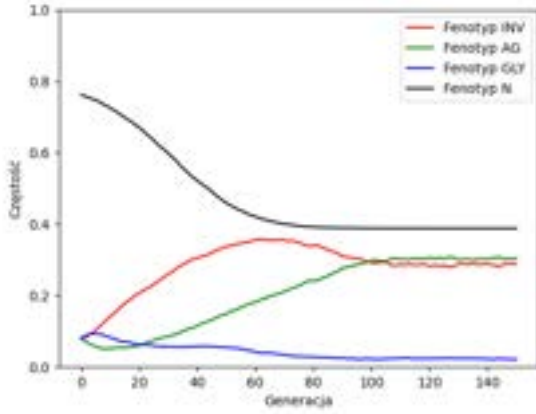
jeśli jest w otoczeniu sąsiadów tego samego fenotypu. Można to zaobserwować na rysunku 5.6.

5.1.2.2 Model z uwzględnieniem naczynia krwionośnego

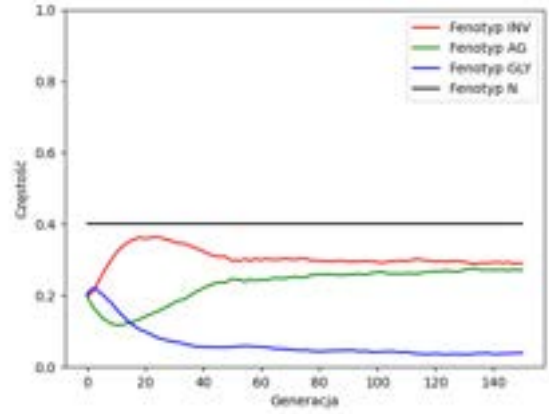
Wyniki, otrzymane dla symulacji modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczynia krwionośnego, gdzie siatkę gry stanowi naczynie krwionośne opisane w podrozdziale 2.4 i zaprezentowane na rysunku 2.5, okazały się bardzo podobne do wyników opisanych wyżej w rozdziale 5.1.2.1. Z tego powodu zostały one przesunięte do rozdziału A.3. Wszystkie zależności występujące dla modelu z kulą wystąpiły również dla modelu z pojedynczym naczyniem krwionośnym. Należą do nich: duże podobieństwo między wynikami dla gry dwu- i trójwymiarowej (rysunki A.23e-A.23h), z zamianą dominującego fenotypu wyłącznie, gdy zmienne opisane są następująco: $c = 0.50$ oraz wówczas $k \neq 0.25$ i $n \neq 0.50$ (rysunki A.21a-A.21d); zgodność wyników z otrzymanymi dla standardowej analizy, przeprowadzonej przez Basantę *et al.* [21] (rysunek A.22) z wynikami symulacji programu GaTher3DEvo (rysunek A.23); dominujący fenotyp decydowany przez wartości zmiennych ($c = 0.75$ i $k < n$ dla fenotypu GLY oprócz rysunków A.24a-A.24d, $c > 0.25$ i jeśli $c = 0.50$, $k \neq 0.25$ i $n \neq 0.75$, i z kolei jeśli $c = 0.75$ $n = k = 0.25$ rysunki A.24e-A.24h); różnice w dominującym fenotypie między grą dwu- i trójwymiarową dla rysunku A.24a oraz rysunku A.24c (zmiana z GLY w grze trójwymiarowej na fenotyp INV w grze dwuwymiarowej), rysunek A.25a oraz rysunek A.25c (zmiana z GLY w grze trójwymiarowej na AG w grze dwuwymiarowej) oraz rysunek A.25b oraz rysunek A.25d (zmiana z GLY w grze trójwymiarowej na INV w grze dwuwymiarowej); i ostatecznie istnienie większych skupisk fenotypu INV w reprodukcji probabilistycznej niż w deterministycznej (rysunek A.26).

5.1.2.3 Model z uwzględnieniem przecinających się naczyń krwionośnych

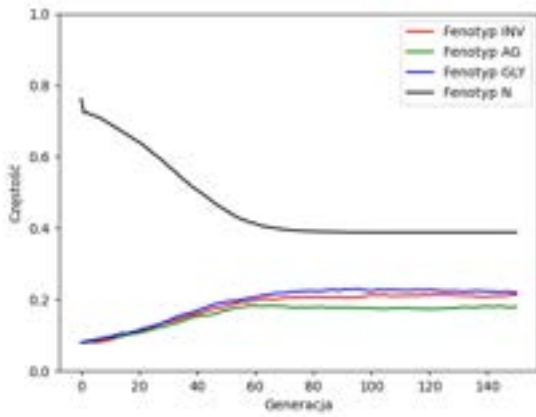
Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki symulacji modelu glejaka mózgu, gdzie siatka gry stanowią przecinające się naczynia krwionośne opisane w podrozdziale 2.4, okazały się bardzo podobne do wyników opisanych wyżej w rozdziale 5.1.2.1 i 5.1.2.2. Przeważająca większość zależności, opisanych w tych rozdziałach, wystąpiła również tutaj. Są to: podobieństwo między wynikami dla obu rozmiarów gry (rysunki A.29e-A.29h), gdzie dominujący fenotyp zmienia się wyłącznie, gdy zmienne opisane są następująco: $c = 0.50$ oraz wówczas $k \neq 0.25$ i $n \neq 0.50$ (rysunki A.27a-A.27d); duże podobieństwo do wyników z otrzymanych dla standardowej analizy, przeprowadzonej przez Basantę *et al.* [21] (rysunek A.28) z wynikami symulacji programu GaTher3DEvo (rysunek A.29); fenotyp zwycięski zależny od wartości zmiennych ($c = 0.75$ i $k < n$ dla fenotypu GLY oprócz rysunków A.30a-A.30d, $c > 0.25$ i jeśli $c = 0.50$, $k \neq 0.25$ i $n \neq 0.75$, i z kolei jeśli $c = 0.75$ $n = k = 0.25$ rysunki A.30e-A.30h); różnice w dominującym fenotypie między grą dwu- i trójwymiarową dla rysunku A.30a oraz rysunek A.30c (zmiana z GLY w grze trójwymiarowej na fenotyp INV w grze dwuwymiarowej), rysunek A.31a oraz rysunek A.31c (zmiana z GLY w grze trójwymiarowej na AG w grze dwuwymiarowej) oraz rysunek A.31b oraz rysunek A.31d (zmiana z GLY w grze trójwymiarowej na INV w grze dwuwymiarowej); i ostatecznie istnienie większych skupisk fenotypu INV w reprodukcji probabilistycznej niż w deterministycznej (rysunek A.32).



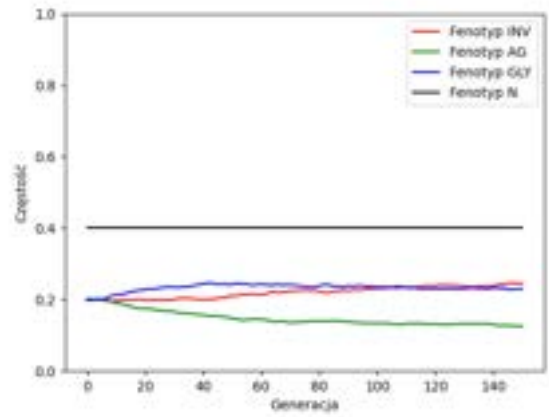
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej - model przecinających się naczyń krwionośnych.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej - model pojedynczego naczynia krwionośnego.



(g) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej - model przecinających się naczyń krwionośnych.



(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej - model pojedynczego naczynia krwionośnego.

Rysunek 5.6: Porównanie wyników dla modelu glejaka dla siatek w postaci przecinających się naczyń krwionośnych i pojedynczego naczynia krwionośnego.

Jedynie różnice w dominującym fenotypie między modelem z przecinającymi się naczyniami krwionośnymi a pojedynczym naczyniem oraz kulą uwidocznione są na rysunku 5.6. W obu przypadkach zmiana jest niewielka i wynika z geometrii samego modelu.

5.2 Model glejaka mózgu z uwzględnieniem naczynia krwionośnego

5.2.1 Opis modelu

Model glejaka mózgu z uwzględnieniem naczynia krwionośnego został stworzony na podstawie oryginalnego modelu glejaka mózgu Basanty *et al.* [21] oraz modelu raka prostaty You *et al.* [164], ze względu na podobieństwo macierzy wypłat oraz możliwość przeniesienia zachowań fenotypów jednego nowotworu na drugi. Fenotyp INV, podobnie jak fenotyp testosterono-zależny

T+ z modelu raka prostaty, korzysta na bliskości naczynia krwionośnego gdyż zachodzi wymóg tlenu do przeprowadzania cyklu Krebsa. Z kolei fenotyp GLY opiera swój metabolizm na mniej wydajnej glikolizie, która pozwala mu przetrwać w warunkach hipoksji, podobnie jak niezależny od testosteronu fenotyp T-.

Wypłaty, podobnie jak w pracy You *et al.* [164] i [163], rozumiane są jako szansa danej komórki na proliferację. Dla każdej strefy zdefiniowano macierz wypłat o następującej strukturze (tabela 5.2):

Strategia ($\rightarrow$)	INV+	AG	GLY-	N
INV+	$1 - c/2$	$1 - c + A$	$1 - c + B$	1
AG	$1 + C$	0.5	$0.5 - n + D$	1
GLY-	$1 - k + E$	$0.5 + n - k + F$	$0.5 - k$	1
N	0	0	0	0

Tabela 5.2: Macierz wypłat dla czterech fenotypów zmodyfikowanego modelu glejaka.

Element macierzy w i -tym wierszu i j -tej kolumnie oznacza prawdopodobieństwo, że komórka o i -tym fenotypie proliferuje po interakcji z komórką o fenotypie j -tym.

Strategia ($\rightarrow$)	INV+	AG	GLY-	N
INV+	$1 - c/2$	A	B	1
AG	C	0.5	D	1
GLY-	E	F	$0.5 - k$	1
N	0	0	0	0

Tabela 5.3: Macierz wypłat dla czterech fenotypów zmodyfikowanego modelu glejaka - skrócony zapis.

Macierz wypłat, przedstawiona w tabeli 5.3, przedstawia skrócony zapis macierzy z tabeli 5.2.

W macierzy wypłat jawnie zadeklarowano dodatkowy fenotyp N, oznaczający zdrową tkankę mózgową otaczającą nowotwór. Jest ona bezbronna podczas interakcji z fenotypami nowotworowymi.

Wartości zmiennych macierzy z tabeli 5.2 zostały ustalone tak, by fenotyp INV dominował w strefie najbliższej naczynia krwionośnego, GLY w strefie najbardziej oddalonej, ale dalej w zasięgu substancji odżywczych pochodzących z krwi, a AG w strefie pomiędzy. Ponadto, bazując na biologii glejaka opisanego w [21] i nierównościach z artykułu [164], stworzono układy nierówności dla każdej ze stref. Warto zauważyć, że, w przeciwieństwie do oryginalnego modelu glejaka mózgu, opisanego w 5.1, wartości zmiennych k , n , c nie mają wpływu na wynik, jako że wartości całej interakcji muszą spełniać określone nierówności.

Strefa 2: Jest to strefa najbliższa naczyniu krwionośnemu i jako taka komórki w niej otrzymują najwięcej składników odżywczych oraz tlenu. Zachodzą w niej następujące nierówności:

- $A < B$: fenotyp INV ma mniejszą wypłatę względem AG niż względem GLY, ponieważ INV dzieli zasoby z AG;
- $C < D$: fenotyp AG ma mniejsze dostosowanie względem INV niż względem GLY ponieważ INV jest faworyzowanym fenotypem tej strefy oraz AG i INV dzielą zasoby;
- $A > F$: fenotyp INV, jako faworyzowany fenotyp, ma większe dostosowanie niż GLY względem AG;

- $D > B$: fenotyp AG ma większe dostosowanie od INV względem GLY, jako iż nie potrzebuje tyle tlenu.

Na podstawie powyższych założeń można określić następujące możliwe wartości zmiennych dla tej strefy:

- $D > C > B > A > F$
- $D > B > C > A > F$
- $D > B > A > C > F$
- $D > B > A > F > C$

Strefa 3: Jest to strefa pozbawiona bezpośredniej bliskości naczynia krwionośnego i jako taka posiada mniej tlenu i substancji odżywczych. Zachodzą w niej następujące nierówności:

- $C > D$: fenotyp AG ma większe dostosowanie względem INV niż względem GLY ponieważ INV ma mniej tlenu, gdyż dzieli je z AG;
- $E > F$: fenotyp GLY ma większe dostosowanie względem INV niż względem faworyzowanego fenotypu AG;
- $C > E$: fenotyp AG ma większe dostosowanie od GLY względem INV, gdyż GLY jest słabsze od INV;
- $D > B$: fenotyp AG ma większe dostosowanie od INV względem GLY ponieważ INV zaczyna brakować tlenu.

Na podstawie powyższych założeń można określić następujące możliwe wartości zmiennych dla tej strefy:

- $C > D > B > E > F$
- $C > D > E > B > F$
- $C > D > E > F > B$
- $C > E > F > D > B$
- $C > E > D > F > B$

Strefa 4: Jako strefa najbardziej oddalona od naczynia krwionośnego, jest pozbawiona większości substancji odżywczych i tlenu. Zachodzą w niej następujące nierówności:

- $C > D$: fenotyp AG ma większe dostosowanie względem INV niż względem GLY, gdyż INV nie ma już tlenu;
- $E > F$: fenotyp GLY ma większe dostosowanie względem INV niż względem AG, gdyż INV nie ma już tlenu;
- $A > B$: fenotyp INV ma mniejsze dostosowanie względem GLY niż względem AG gdyż INV nie ma już tlenu;
- $A < F$: fenotyp GLY ma większe dostosowanie od INV względem AG gdyż INV nie ma już tlenu;
- $D > B$: AG ma większe dostosowanie od INV względem GLY gdyż INV nie ma już tlenu.

Na podstawie powyższych założeń można określić następujące możliwe wartości zmiennych dla tej strefy:

- $E > F > A > C > D > B$
- $E > F > C > D > A > B$
- $C > D > E > F > A > B$
- $C > E > D > F > A > B$
- $C > F > F > D > A > B$

Strefa 1 i **Strefa 5** to strefy, w których nie mogą proliferować komórki nowotworowe. Strefa 1 stanowi światło naczynia krwionośnego, z kolei strefa 5 jest zbyt daleko od naczynia i nie ma w niej wystarczająco składników odżywczych i tlenu. Są one wypełnione komórkami N.

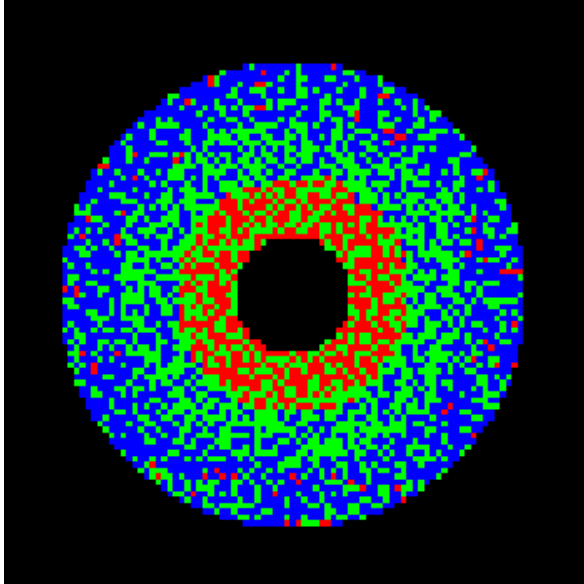
Łącznie istnieje 100 możliwych kombinacji wartości zmiennych.

5.2.2 Wyniki

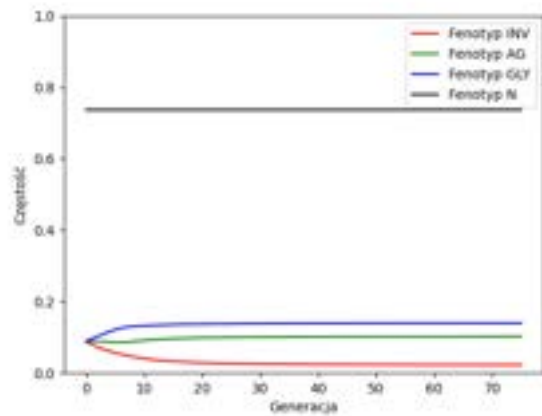
W tym podrozdziale zaprezentowano wybrane wyniki symulacji modelu glejaka mózgu z uwzględnieniem naczynia krwionośnego, zarówno w dwóch jak i trzech wymiarach. Na rysunkach kolor czerwony oznacza fenotyp INV, zielony AG, niebieski GLY i czarny - N. Populacja początkowa jest okręgiem (bądź kulą) losowo wypełnionym równolicznymi populacjami komórek nowotworowych. W symulacjach zastosowano sąsiedztwo Moore'a, jako bardziej odpowiadające rzeczywistości. W przypadku rysunków przedstawiających symulację siatki trójwymiarowej, przedstawiają one zawsze środkową warstwę gry.

5.2.2.1 Model z uwzględnieniem geometrii kuli

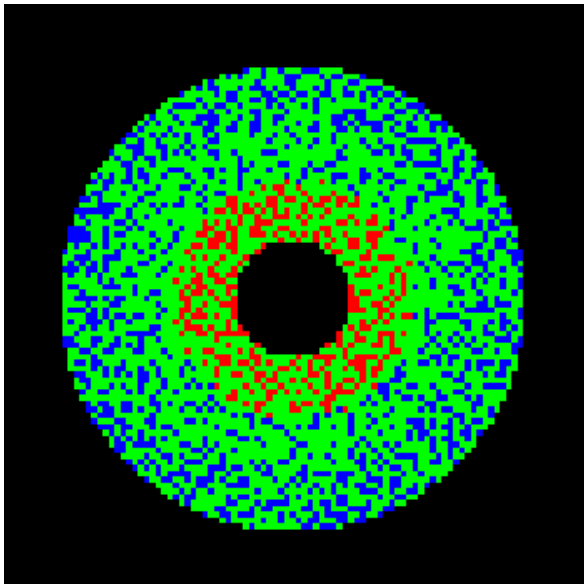
Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki są wynikami symulacji modelu glejaka mózgu z wpływem naczynia krwionośnego, gdzie siatkę gry stanowi kula opisana w podrozdziale 2.4 i zaprezentowana na rysunku 2.4.



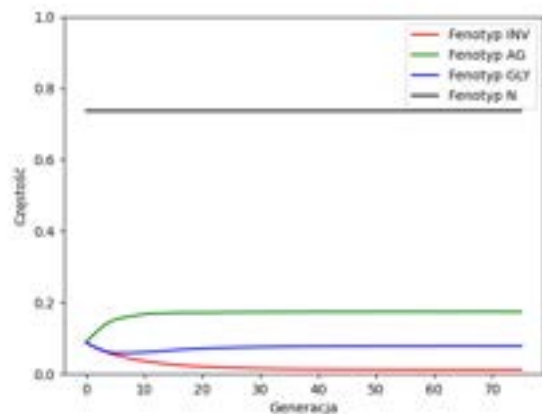
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



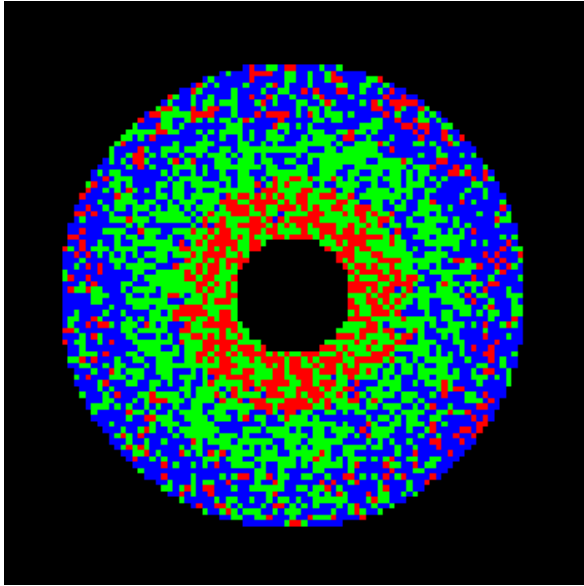
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



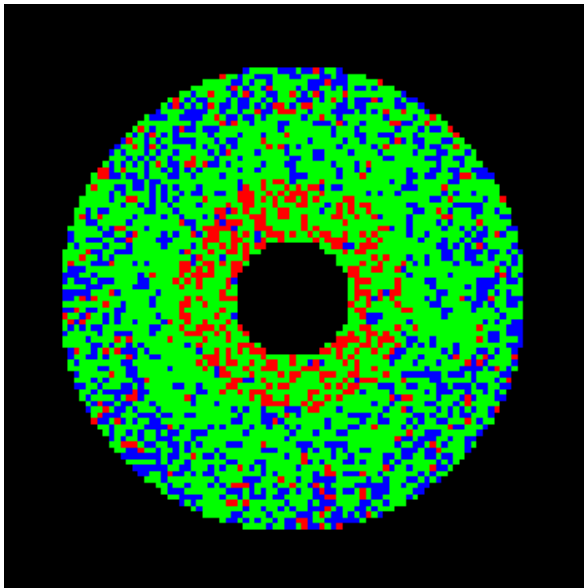
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



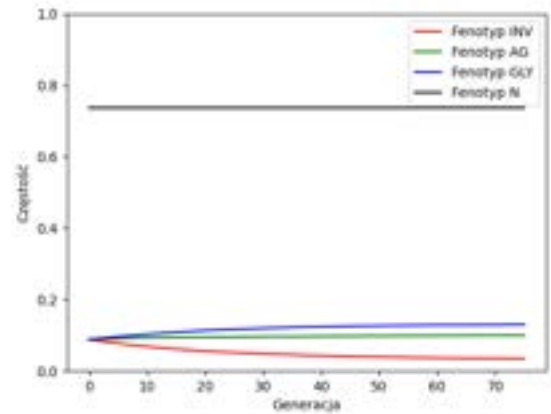
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



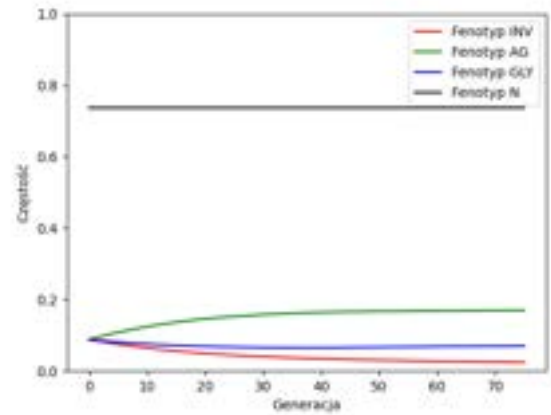
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

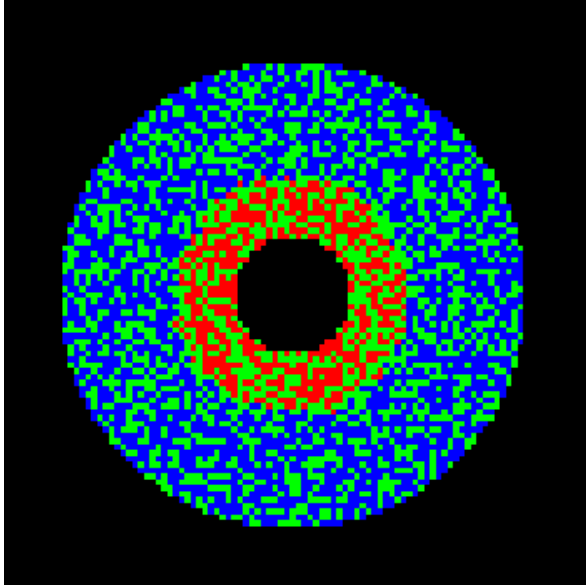


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

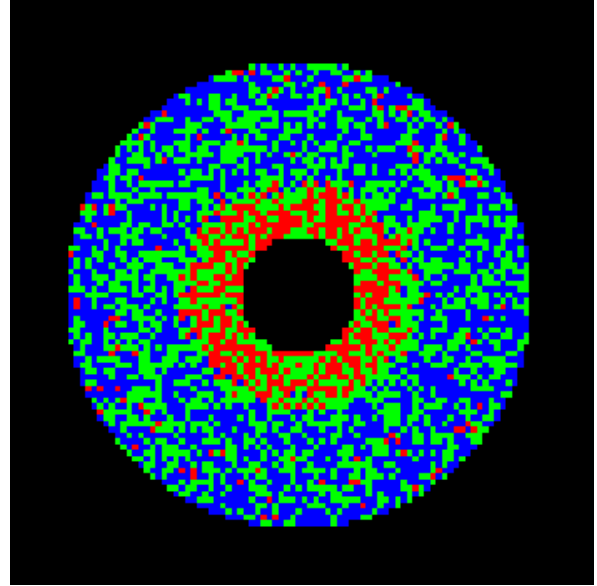
Rysunek 5.7: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczynia krwionośnego i siatki gry w postaci kuli - symulacja trójwymiarowa.

Na rysunku 5.7 pokazano dwa główne typy wyników dla obu metod reprodukcji - wynik z dominującym fenotypem GLY, którego ostatnie zasymulowane generacje można zaobserwować na rysunku 5.7a oraz 5.7e, a także wynik z dominującym fenotypem AG, którego ostatnie generacje można obejrzeć na rysunku 5.7c oraz 5.7h. W przypadku reprodukcji probabilistycznej, fenotyp INV nie został usunięty w strefach innych niż druga, co można zaobserwować

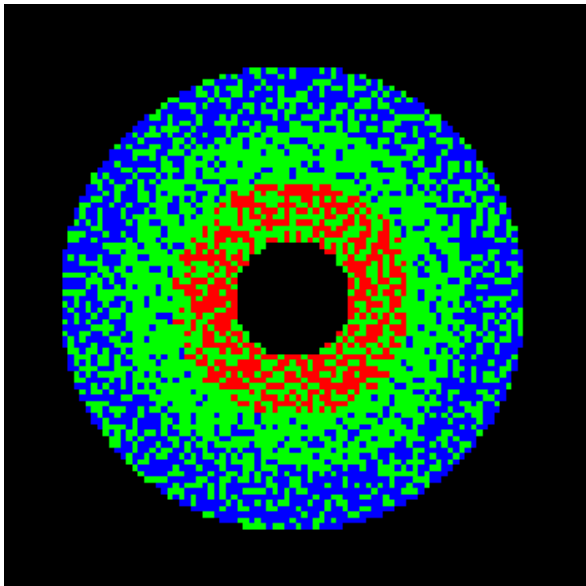
na rysunku 5.7e oraz rysunku 5.7g; w przypadku reprodukcji deterministycznej jedynie w niektórych przypadkach, jak na rysunku 5.7a poza strefą drugą pozostały pozostałości fenotypu czerwonego. Na przebiegach czasowych rysunków 5.7b, 5.7d, 5.7f, 5.7h zaobserwować można, że w każdym przypadku dominuje fenotyp, który dominuje w zewnętrznej odżywionej strefie, a fenotyp czerwony, choć nie usunięty, jest bliski wymarcia.



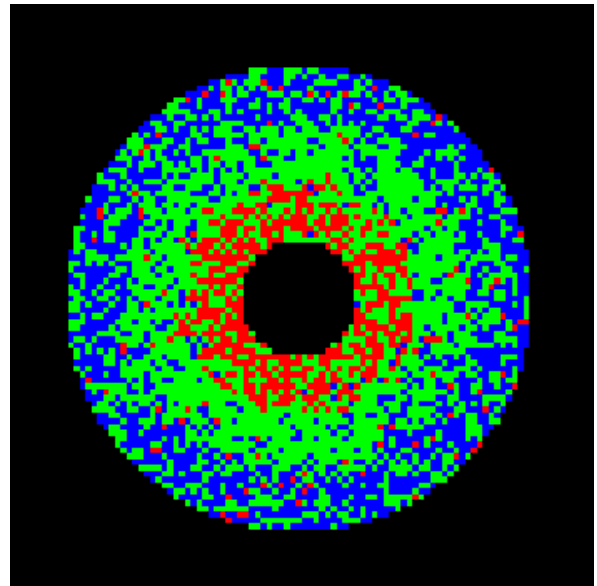
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



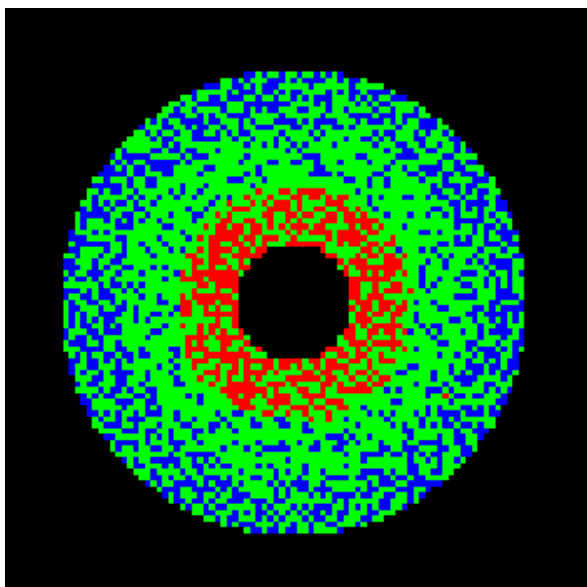
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



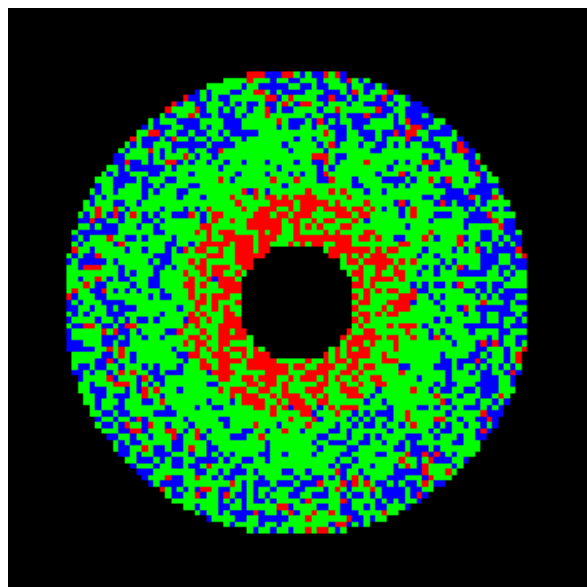
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



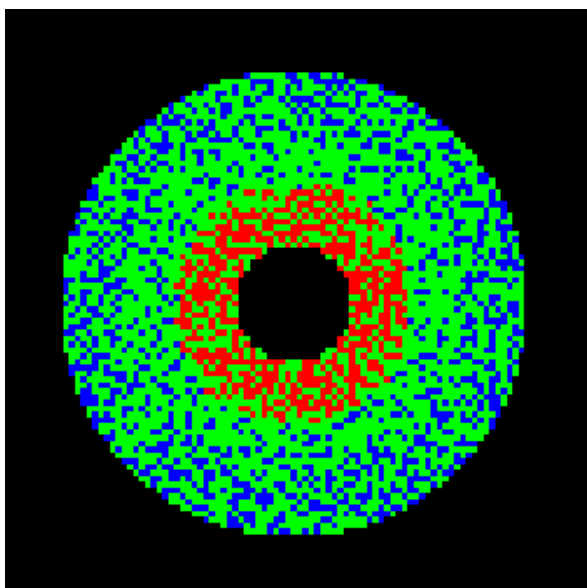
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



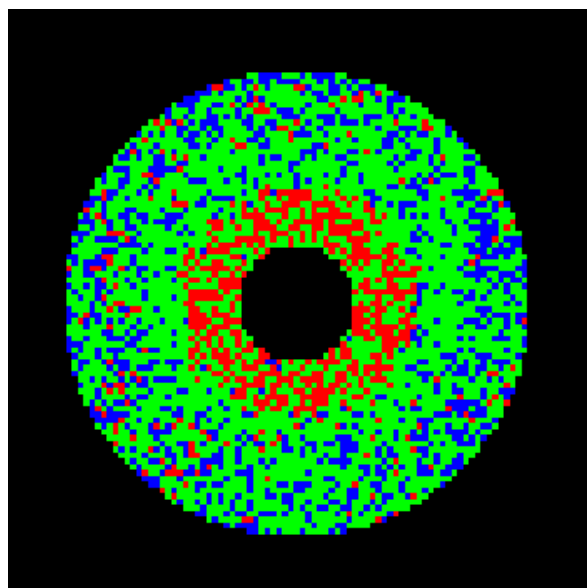
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

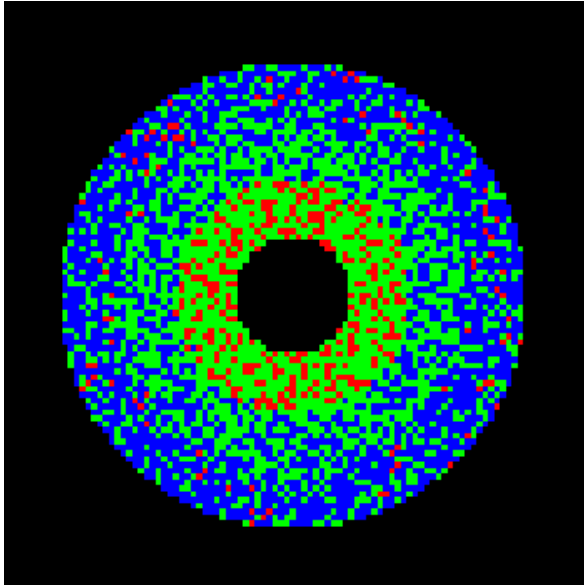


(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

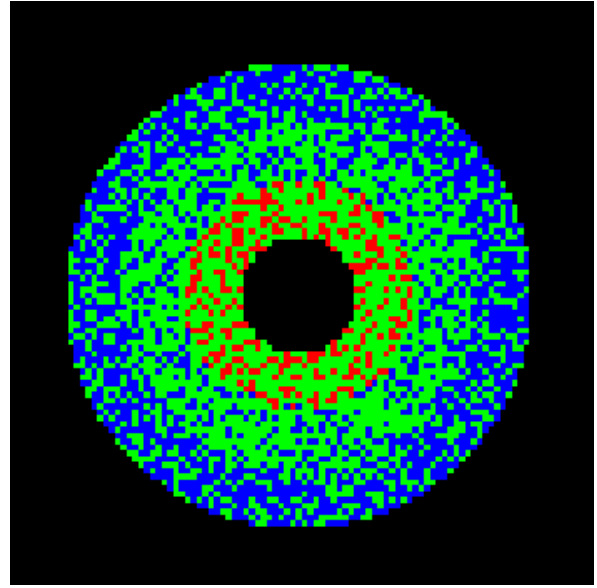
Rysunek 5.8: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczynia krwionośnego i siatki gry w postaci kuli - dominujący fenotyp i grubość zewnętrznego pierścienia.

O istnieniu niebieskiego lub zielonego pierścienia (a w związku z tym, dominującym fenotypie) decydują wartości zmiennych w strefie czwartej $D < F$ daje w wynikach niebieski pierścień, a $D > F$ - zielony, jak widać na rysunkach 5.8a - 5.8h. Niebieski pierścień jest grubszy (tj. zachodzi na strefę trzecią), jeśli zmienna D strefy trzeciej jest mniejsza niż zmienna E tej strefy, co zaobserwować można na rysunkach 5.8a-5.8b, z kolei na rysunkach 5.8c-5.8d, gdzie zmienna

D strefy trzeciej jest większa niż zmienna E tej strefy, pierścień pozostaje wyłącznie w strefie zewnętrznej.



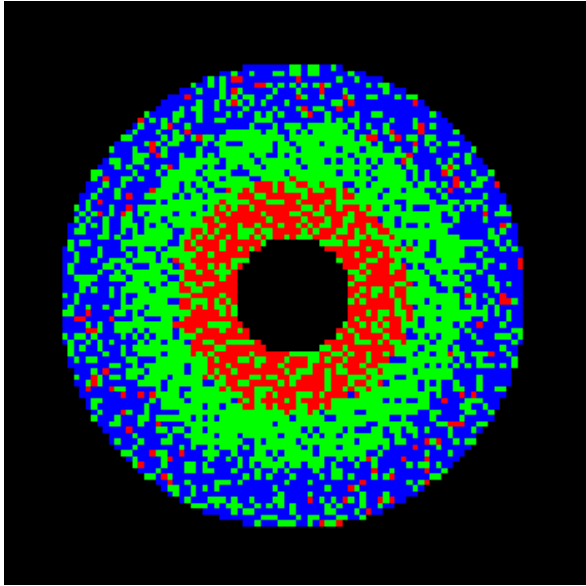
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



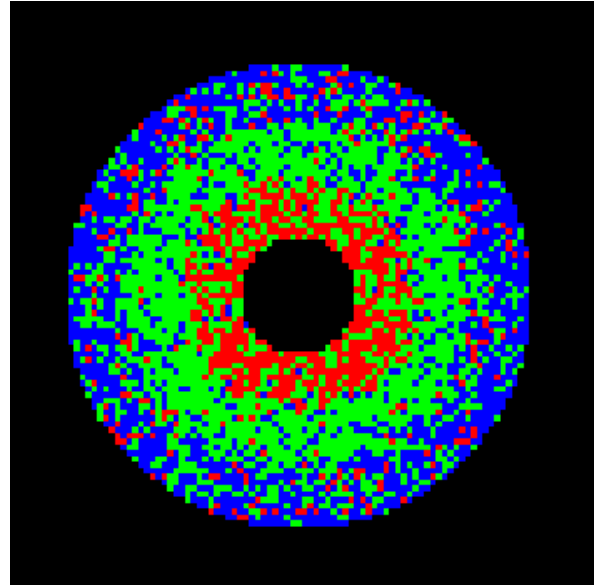
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

Rysunek 5.9: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci kuli - obecność pozostałości fenotypu INV poza strefą drugą.

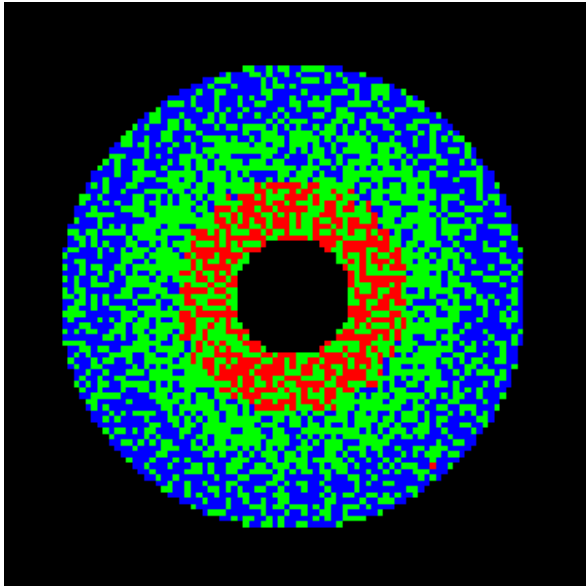
Istnienie pozostałości fenotypu INV w strefach innych niż druga w przypadku reprodukcji deterministycznej zależy od wartości dwóch zmiennych w strefie 4: $A > C$. Jedynymi możliwymi wartościami dla tych zmiennych, które spełniają to założenie, to $A=5$, $C=4$, $D=3$. Można to zaobserwować na 5.9a i 5.9b - na pierwszym rysunku fenotyp INV istnieje poza strefą najbliższą naczyń krwionośnych, na drugim z kolei został usunięty. Jediną różnicą między wartościami zmiennych dla obu wyników są wartości zmiennych A, C, D dla strefy 4, odpowiednio 5, 4, 3 dla rysunku pierwszego i 3, 5, 4 dla rysunku drugiego.



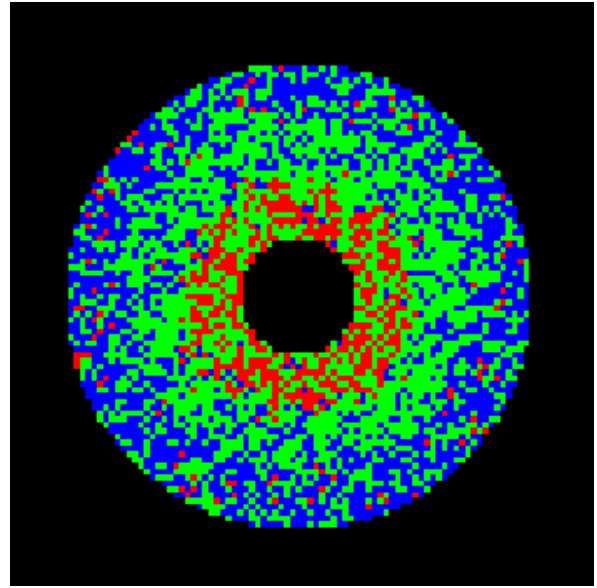
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



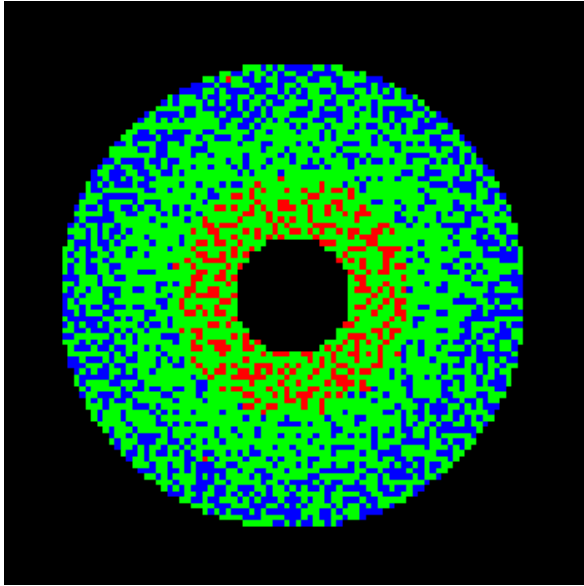
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



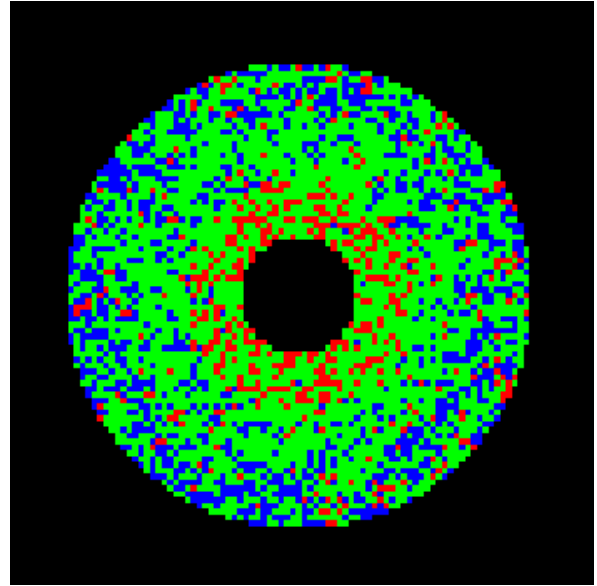
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



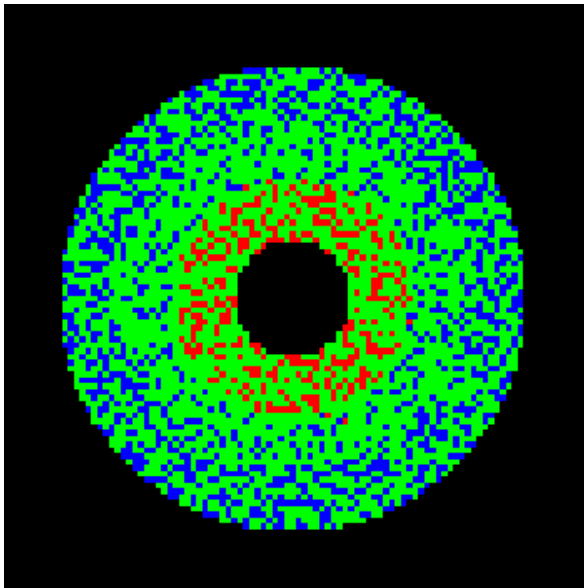
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



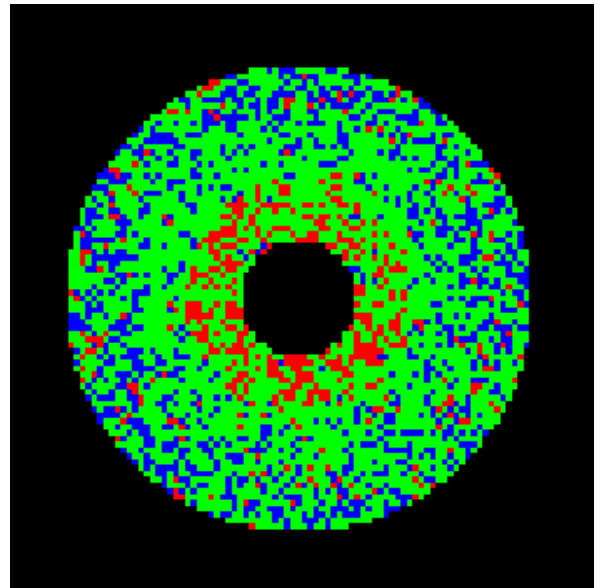
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(f) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

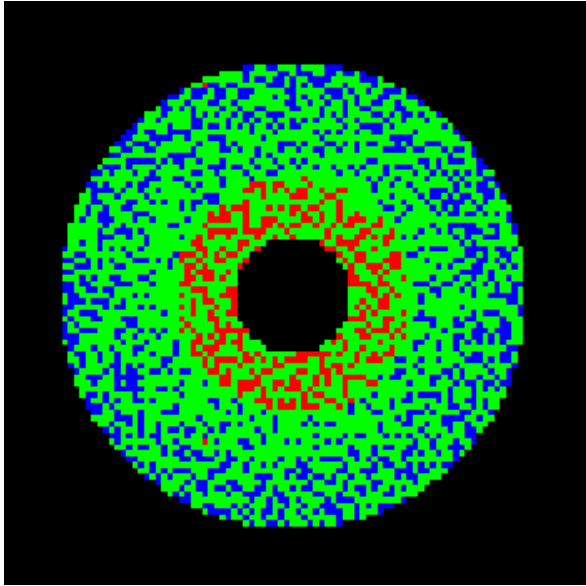


(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

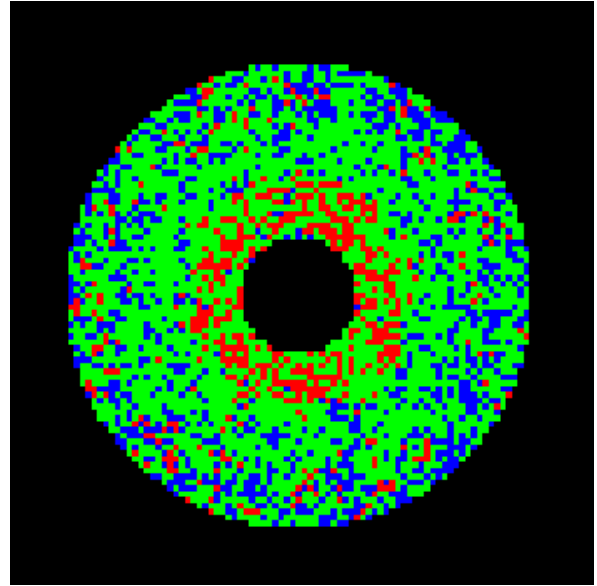
Rysunek 5.10: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci kuli - dominacja fenotypu INV w strefie drugiej.

Wyraźna dominacja fenotypu INV w strefie drugiej zależy od wartości zmiennych A i C dla tej strefy: im większa jest różnica $A - C$, tym większa dominacja tego fenotypu, co zauważyć można na rysunkach 5.10a-5.10d - na pierwszych dwóch rysunkach różnica między tymi zmiennymi wynosi 2, z kolei na następnych dwóch 1 i można zauważyć mniejszą obecność fenotypu INV w strefie drugiej. Jeśli zachodzi nierówność $A < C$, wtedy w strefie drugiej nie ma prze-

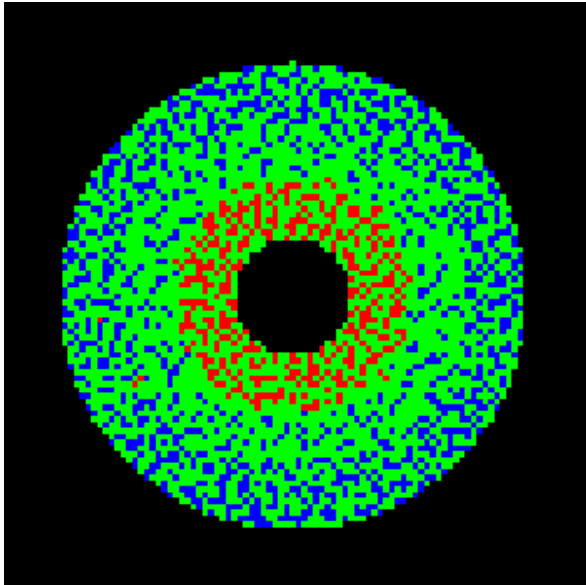
ważącej dominacji czerwonego fenotypu; ponadto ta prawidłowość zachodzi niezależnie od dominującego fenotypu zewnętrznych stref, co widać na rysunkach 5.10e - 5.10h. Warto jednak zauważyć, że porównując reprodukcję deterministyczną z probabilistyczną, to w przypadkach z dominacją fenotypu INV jest go wyraźnie mniej dla tych samych wartości zmiennych dla reprodukcji probabilistycznej niż deterministycznej (5.10a-5.10d), z kolei dla przypadków ze słabą obecnością tego fenotypu reprodukcja probabilistyczna odznacza się większą jego prezencją niż reprodukcja deterministyczna (5.10e-5.10h).



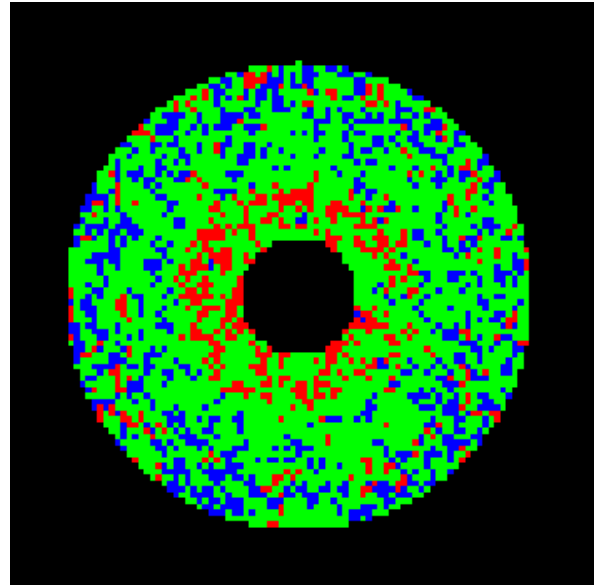
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=3-C=7-D=6-E=4-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4; symulacja gry trójwymiarowej.



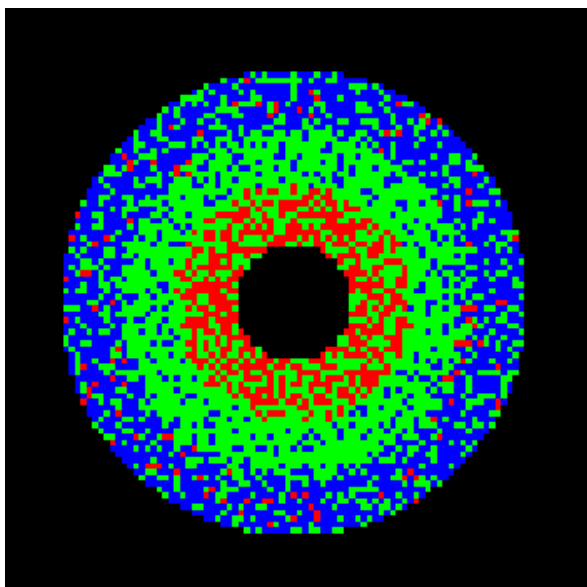
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=3-C=7-D=6-E=4-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4; symulacja gry trójwymiarowej.



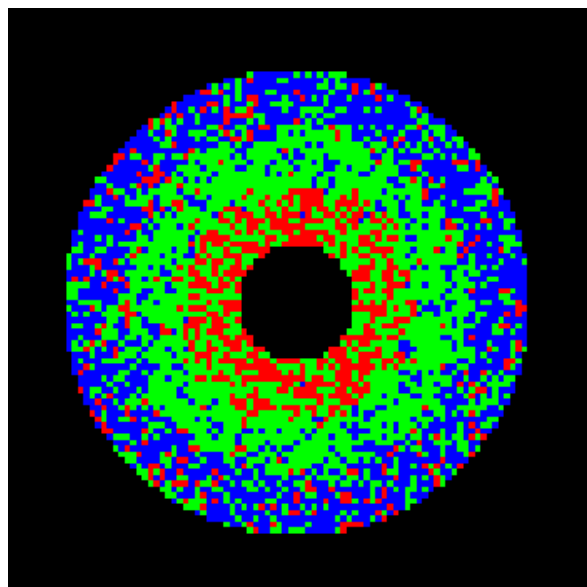
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=3-C=7-D=6-E=4-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4; symulacja gry dwuwymiarowej.



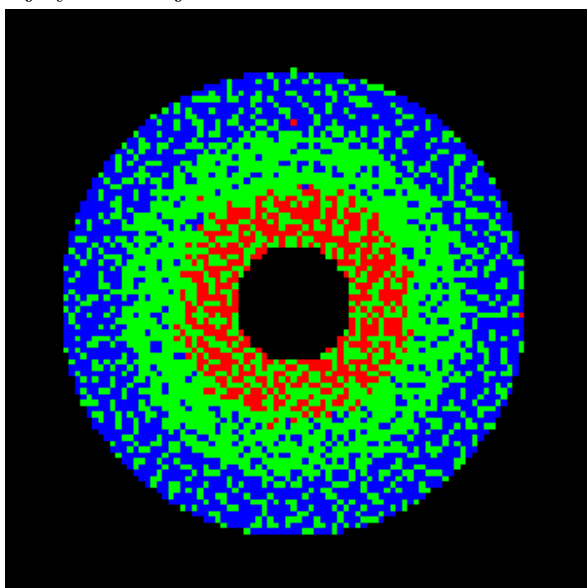
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=3-C=7-D=6-E=4-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4; symulacja gry dwuwymiarowej.



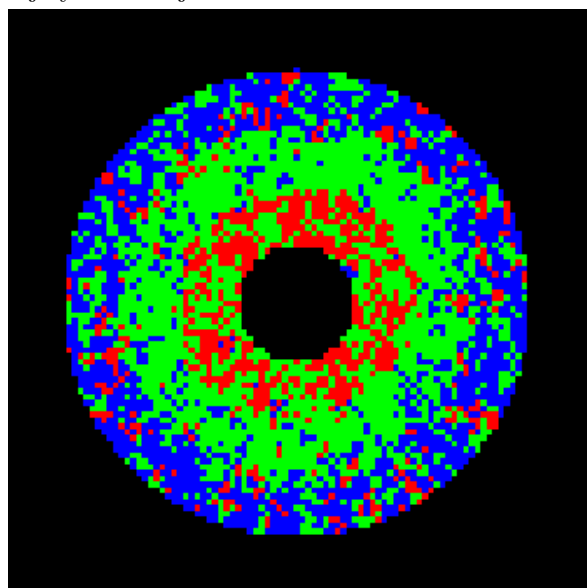
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.

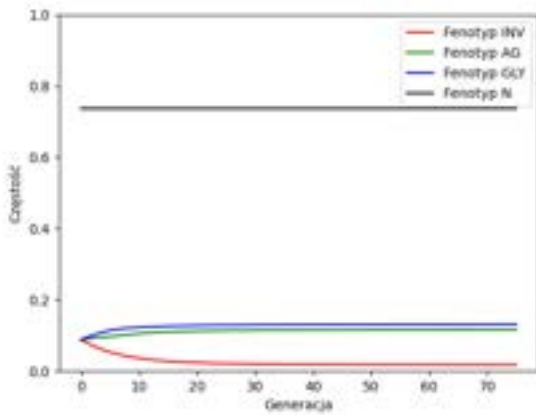


(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.

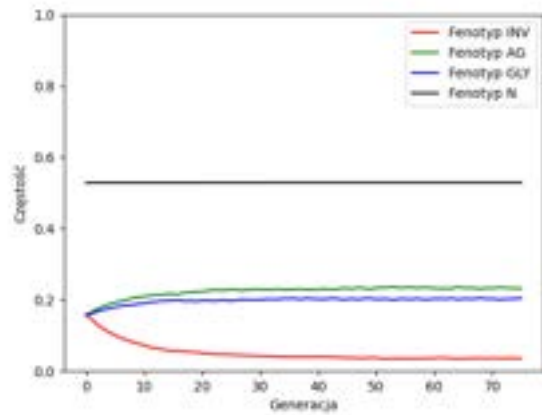
Rysunek 5.11: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci kuli - gra trój- i dwuwymiarowa.

Wyniki symulacji ostatnich generacji dla dwóch (rysunki 5.11c, 5.11d, 5.11g, 5.11h) i trzech (rysunki 5.11a, 5.11b, 5.11e, 5.11f) wymiarów są bardzo podobne i wszystkie powyższe zależności, wyznaczone na podstawie symulacji gry trójwymiarowej, zachodzą również w grze

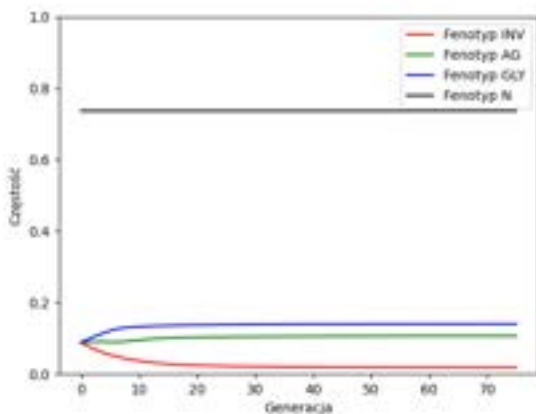
dwuwymiarowej - poza jedną: w wynikach dla reprodukcji deterministycznej dla gry dwuwymiarowej dla wszystkich możliwych wartości zmiennych fenotyp INV nie przetrwał lub jest na skraju eradykacji poza strefą drugą, co zaobserwować można na rysunku 5.11g.



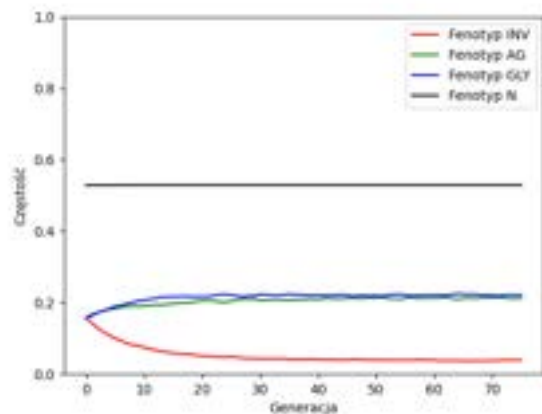
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.



(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



(d) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.

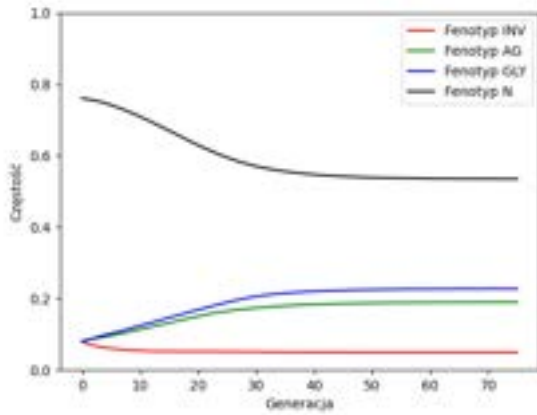
Rysunek 5.12: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego i siatki gry w postaci kuli - różnice w dominującym fenotypie.

Podobnie w przypadku przebiegów czasowych, różnice między symulacją dwu- i trójwymiarowej siatki gry są w większości przypadków niewielkie i dotyczą częstości występowania poszczególnych fenotypów bez zmiany dominującego. Jedyne przypadki, w których zmienił się dominujący fenotyp, to te, w których zmienna D strefy trzeciej jest większa niż E tej strefy, a jednocześnie zmienna A strefy zewnętrznej jest większa niż zmienna D tej strefy, co można zaobserwować na rysunku 5.12 - na rysunkach 5.12a-5.12b dominujący fenotyp zmienił się przy zmianie liczby wymiarów gry, z kolei na rysunkach 5.12c-5.12d pozostał taki sam.

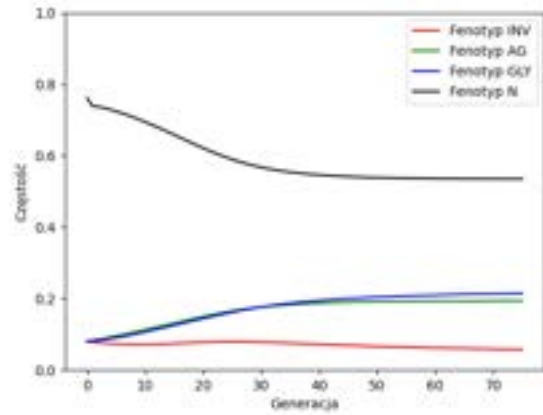
5.2.2.2 Model z uwzględnieniem naczynia krwionośnego

Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki są wynikami symulacji modelu glejaka mózgu z wpływem naczynia krwionośnego, gdzie siatkę gry stanowi naczynie krwionośne opisane w podrozdziale 2.4 i zaprezentowane na rysunku 2.5. Część wyników, z uwagi na ich powtarzalność, została przeniesiona do podrozdziału A.5.

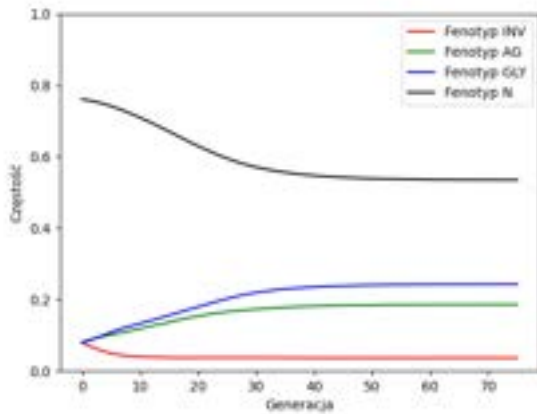
Istnieje duże podobieństwo między wynikami symulacji ostatnich generacji dla kuli i naczynia krwionośnego. Wszystkie prawidłowości, wypisane w podrozdziale 5.2.2.1, mają miejsce również w wynikach symulacji siatki gry z naczyniem. Zaliczyć do nich można istnienie dwóch głównych typów wyników, z dominującym fenotypem GLY lub AG na zewnętrznej warstwie walca (rysunek A.33), nierówność $D < F$ strefy czwartej, warunkującą dominujący niebieski fenotyp zewnętrznej warstwy walca - lub, na odwrót, $D > F$ powodujące przewagę fenotypu zielonego (rysunek A.34), dla strefy trzeciej nierówność $D < E$, której zaistnienie daje grubszą ostatnią warstwę walca, zachodząca na strefę środkową (rysunki A.34a-A.34b, można porównać z odwrotną nierównością $D > E$ na rysunkach A.34c-A.34d, gdzie zależność ta nie zachodzi), $A > C$ w strefie czwartej powodujące pozostałości fenotypu INV poza strefą drugą (rysunek A.35) i ostatecznie dla strefy drugiej $A > C$, gdzie im większa jest różnica $A-C$, tym wyraźniejsza jest dominacja fenotypu czerwonego w strefie najbliższej naczyniu krwionośnemu (rysunek A.36). Wszystkie zaprezentowane rysunki są wynikami symulacji dla tych samych wartości zmiennych, co w podrozdziale 5.2.2.1.



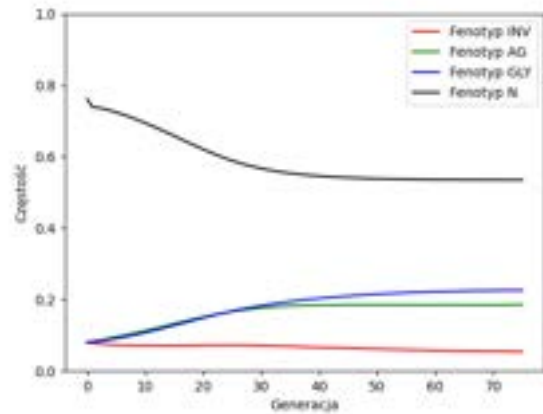
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



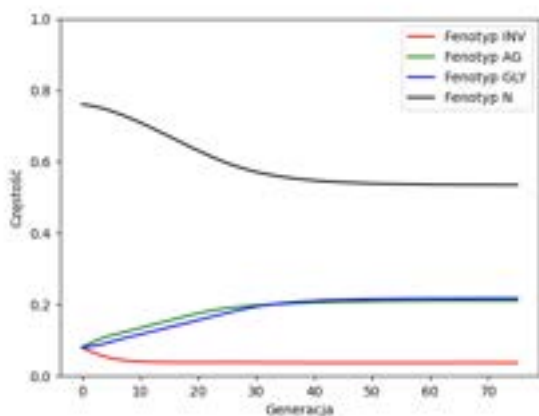
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



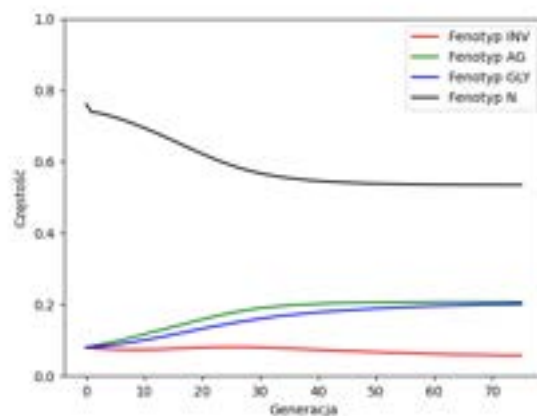
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



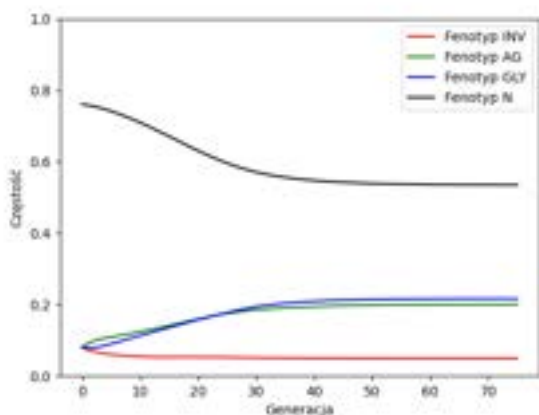
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



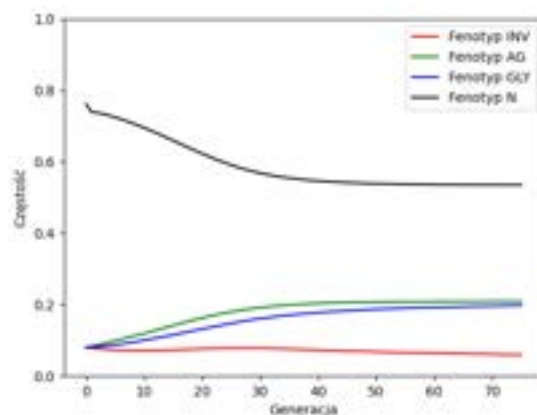
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



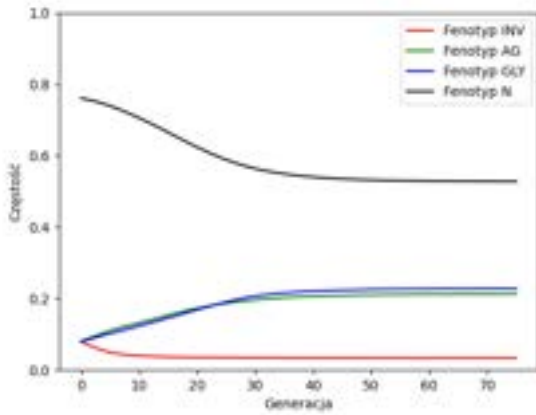
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=4-E=6-F=5.



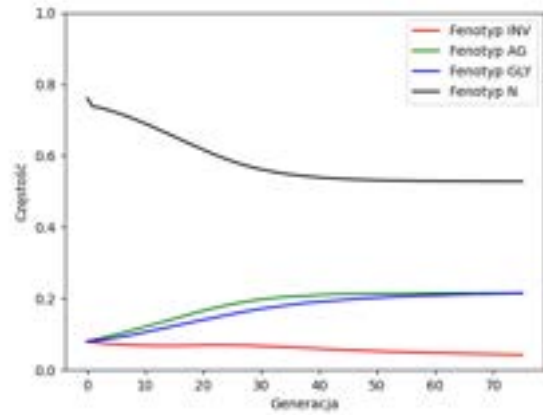
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=4-E=6-F=5.

Rysunek 5.13: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci naczyń krwionośnych - dominacja fenotypu GLY.

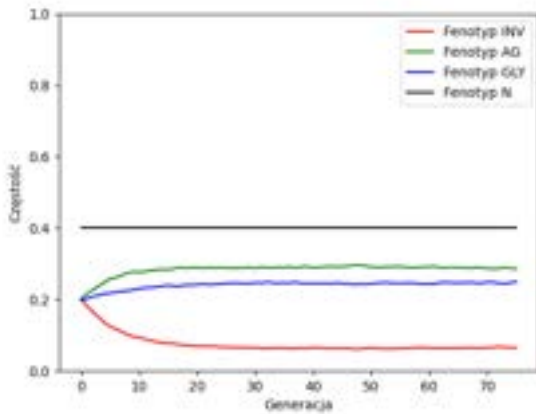
Mimo dużego podobieństwa między wynikami ostatnich generacji symulacji dla kuli i naczyń krwionośnych, na przebiegach czasowych widać różnice, nie tylko w częstościach występowania fenotypów nowotworowych - co było oczekiwane ze względu na inną geometrię siatki gry - a dominującego fenotypu. Wyszczególniono następujące zależności decydujące o ogólnej dominacji fenotypu GLY: $D < E$ dla strefy trzeciej, $D < F$ dla strefy czwartej (rysunki 5.13a-5.13f), i jeśli D strefy trzeciej było mniejsze niż D strefy czwartej, to dodatkowo musiała zaistnieć nierówność F strefy czwartej $<$ E strefy trzeciej (rysunki 5.13g-5.13h).



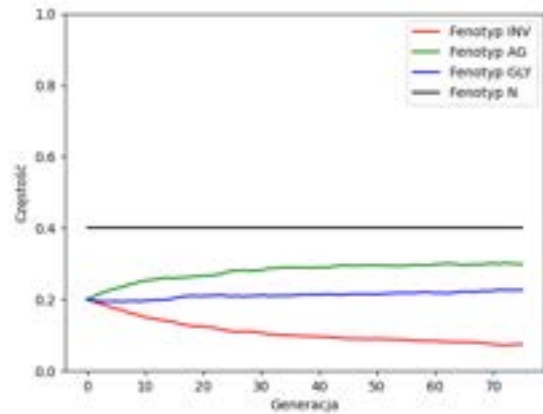
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



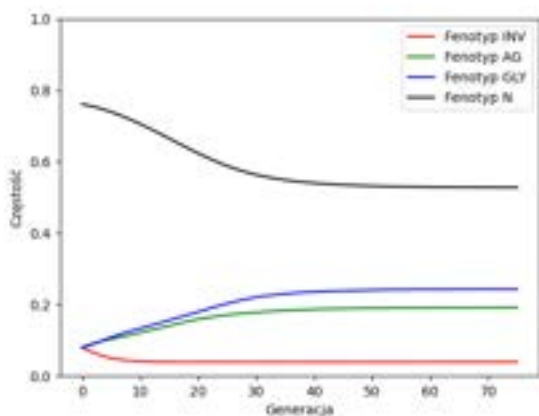
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



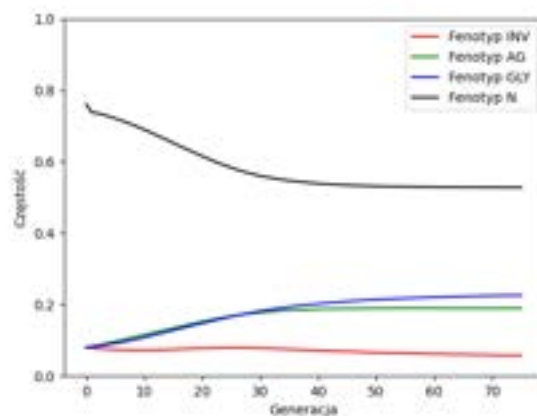
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.



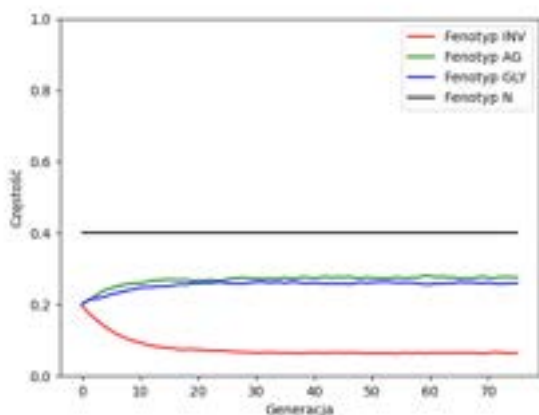
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.



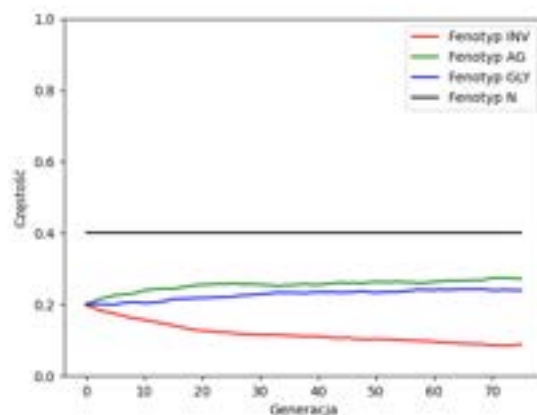
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry trójwymiarowej.



(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.



(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek 5.14: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci naczyń krwionośnych - gra trój- i dwuwymiarowa.

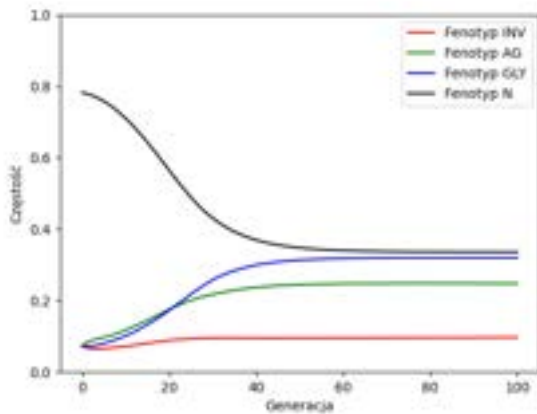
Porównując przebiegi czasowe dla dwu- i trójwymiarowej siatki gry, można zauważyć, że w większości są one podobne. W związku z tym, że w grze dwuwymiarowej siatka gry jest jedynie środkową warstwą całego sześciangu, występują pewne różnice w częstości występowania fenotypów. Jedyne przypadki, w których zaszła zmiana w zakresie dominującego fenotypu to te, w których C strefy drugiej było nie mniejsze niż D strefy trzeciej oraz A strefy drugiej było nie większe niż D strefy trzeciej (rysunek 5.14).

5.2.2.3 Model z uwzględnieniem przecinających się naczyń krwionośnych

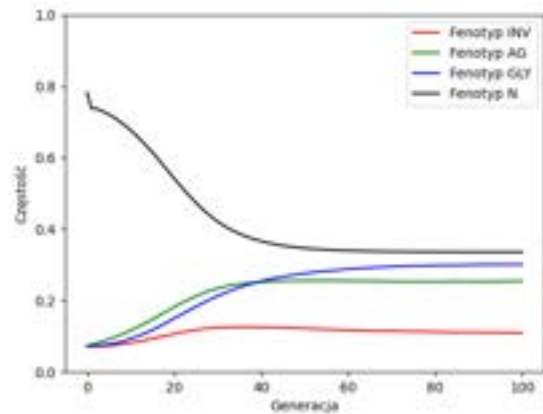
Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki są wynikami symulacji modelu glejaka mózgu z wpływem naczyń krwionośnych, gdzie siatka gry stanowią przecinające się naczynia krwio-

nośne opisane w podrozdziale 2.4. Niektóre z wyników ze względu na ich powtarzalność zostały przeniesione do podrozdziału A.6.

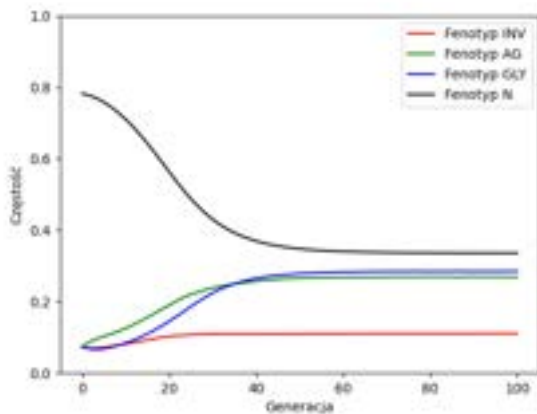
Między wynikami symulacji ostatnich generacji dla pojedynczego naczynia krwionośnego i dla dwóch przecinających się również istnieje dużo podobieństwo. Jest to uzasadnione tym, że model przecinających się naczyń krwionośnych jest w istocie dwoma modelami pojedynczego naczynia krwionośnego, nałożonymi na siebie i jednym z tych modeli zrotowanym o 90 stopni. Tu także zachodzą wszystkie zauważone dla modelu kuli (i w związku z tym, pojedynczego naczynia krwionośnego) zjawiska, opisane w podrozdziale 5.2.2.1, takie jak: istnienie dwóch typów wyników z dominującym fenotypem GLY lub AG w strefie czwartej (rysunek A.37), warunkującą dominujący fenotyp strefy zewnętrznej zależność między zmiennymi D a F strefy czwartej, gdzie $D < F$ determinuje dominujący fenotyp GLY, a $D > F$ - AG (rysunek A.38), nierówność wartości zmiennych strefy trzeciej $D < E$, warunkującą zachodzenie dominującego fenotypu strefy czwartej na strefę trzecią (rysunki A.38a-A.38b, kontra odwrotna nierówność $D > E$, gdzie ta zależność nie zachodzi A.38c-A.38d), dającą w wyniku pozostałości fenotypu INV poza strefą drugą nierówność $A > C$ (rysunek A.39) oraz zależność dla zmiennych strefy drugiej $A > C$, gdzie wartość różnicy $A - C$ ma wpływ na dominację fenotypu INV w strefie najlepiej odżywionej, im większa, tym wyraźniejsza dominacja fenotypu czerwonego (rysunek A.40). Wyniki zaprezentowane na rysunkach są wynikami symulacji dla wartości zmiennych jednakich z przedstawionymi w podrozdziale 5.2.2.2.



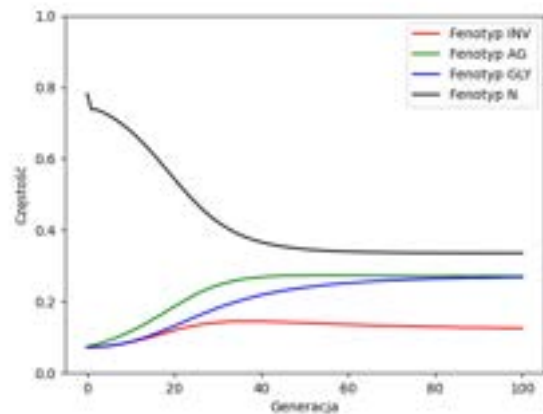
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



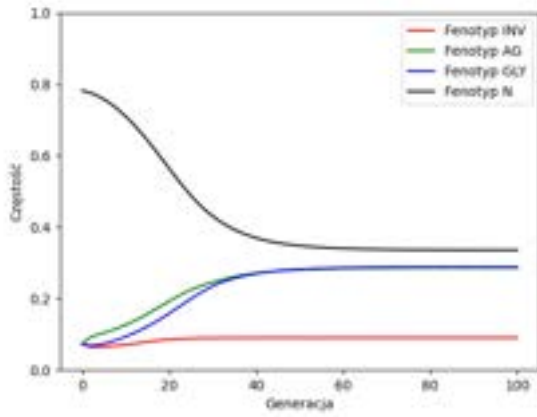
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



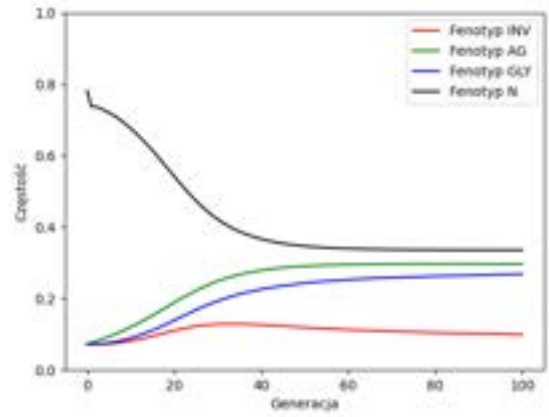
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

Rysunek 5.15: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - dominacja fenotypu GLY.

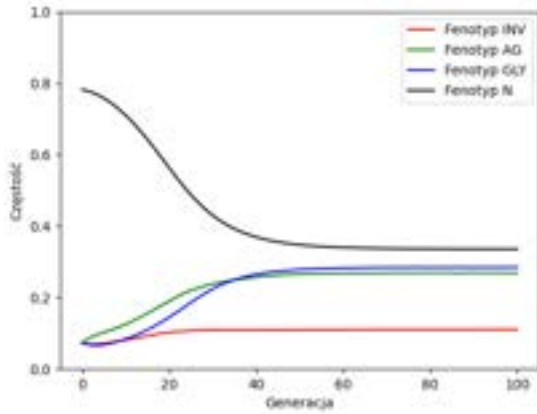
Istnieją jednak różnice między przebiegami czasowymi dla jednego i dwóch przecinających się naczyń krwionośnych. Udało się znaleźć następującą zależność, warunkującą dominację fenotypu niebieskiego: zmienne strefy czwartej $D < F$ i albo $E < F$ strefy trzeciej (rysunki 5.15a-5.15b), albo D strefy trzeciej musiało być większe niż D strefy czwartej (rysunki 5.16c-5.15d).



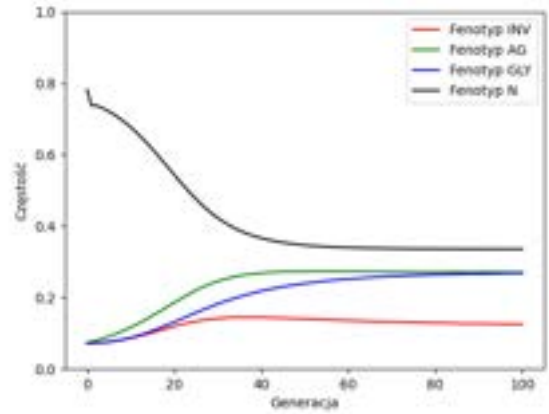
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=4-E=6-F=5.



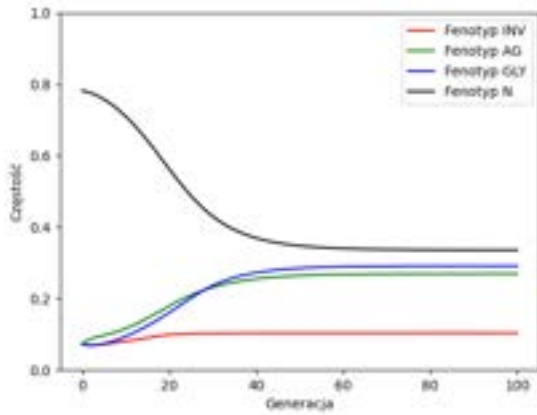
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=4-E=6-F=5.



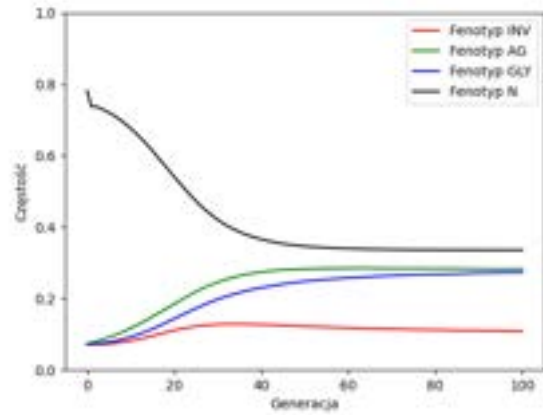
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



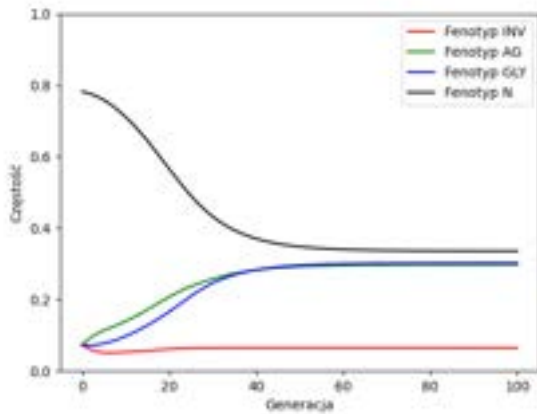
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



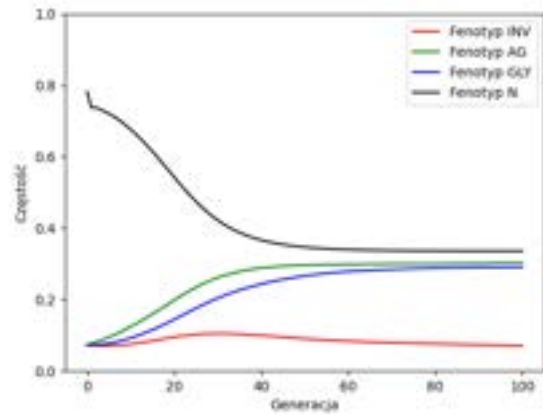
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=4-E=6-F=5.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=4-E=6-F=5.



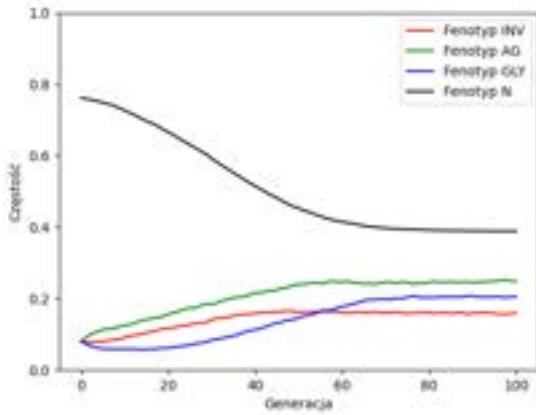
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



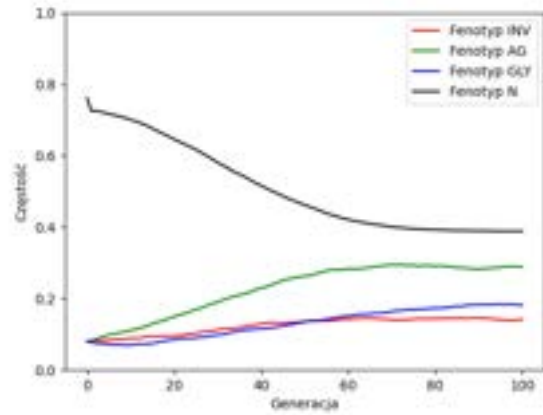
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=5-C=4-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

Rysunek 5.16: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych.

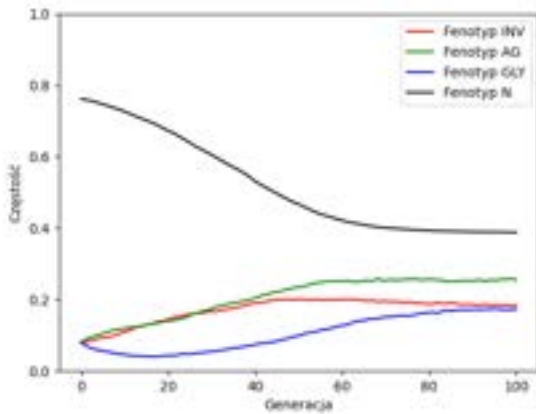
Zaobserwowano też inne dominujące fenotypy dla tych samych wartości zmiennych, ale różnych metod reprodukcji (rysunek 5.16). Warto zaznaczyć, że zaobserwowano jedynie cztery takie przypadki (wszystkie przedstawione) oraz, że zmiana fenotypu dominującego zaszła jedynie dla przypadków, gdzie różnice częstości między dwoma głównymi konkurentami były bardzo niewielkie; zmiana sposobu namnażania dała większą szansę na przetrwanie słabszemu fenotypowi AG.



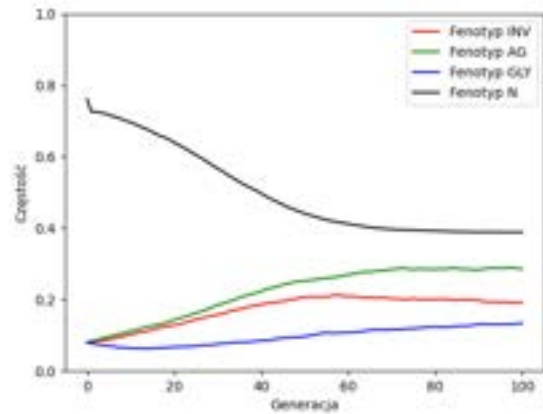
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

Rysunek 5.17: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - gra dwuwymiarowa.

Jednakże te założenia dają w wyniku dominujący fenotyp GLY wyłącznie w przypadku gier trójwymiarowych: dla dwuwymiarowych dla wszystkich wartości zmiennych dominował fenotyp zielony (rysunek 5.17, gdzie zaprezentowano wyniki dla identycznego zestawu zmiennych, jak na rysunku 5.15).

5.3 Dyskusja

Glejak mózgu należy do najbardziej agresywnych i trudnych w leczeniu nowotworów mózgu. Cechuje się szybkim wzrostem i wysoką zjadliwością; co więcej, w związku z umiejscowieniem guza, jego leczenie jest dodatkowo utrudnione z powodu istnienia bariery krew-mózg. Odznacza

się również wysoką zmiennością fenotypową i genetyczną, co przekłada się na jego dużą zdolność adaptacyjną i oporność na leczenie. W ramach modelu przeanalizowano interakcje między fenotypami o różnych strategiach ewolucyjnych w warunkach ograniczonej dostępności zasobów - tlenu. Pozwala to realistycznie odwzorować zróżnicowanie przestrzenne komórek obserwowane w glejaku - od centralnych obszarów bogatych w zasoby po zewnętrzne strefy hipoksji.

Porównując wyniki dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych, można zauważyć, że jedyne różnice między rezultatami otrzymanymi dla tych samych wartości zmiennych i różnych kształtów siatki gry są w przeważającej większości przypadków ilościowe, a w pozostałych - wynikają z geometrii siatki. O dominującym fenotypie decydują wartości zmiennych. Warto zauważyć, że dla gier dwuwymiarowych i siatki gry w postaci kuli, w przeważającej większości przypadków na początku symulacji wystąpiły perturbacje odnośnie hierarchii fenotypów, które ani razu nie wystąpiły dla gier trójwymiarowych; podobnie było w przypadku, gdy siatkę gry stanowiło naczynie krwionośne, jednak tu jednorazowo perturbacja wystąpiła w grze trójwymiarowej. Dla siatki gdy w postaci dwóch przecinających się naczyń krwionośnych początkowe perturbacje występowały głównie w grach dwuwymiarowych, choć pojawiały się też w grach trójwymiarowych.

W przypadku modelu z uwzględnieniem wpływu naczyń krwionośnych, o dominującym fenotypie nie decydują jedynie wartości zmiennych, a również geometria siatki gry i ilość wymiarów oraz sposób reprodukcji. Pokazuje to, jak ważny jest odpowiedni dobór kształtu siatki - różnice nie są wyłącznie ilościowe, a również w dziedzinie dominującego fenotypu; wszak terapia dla nowotworu składającego się w większości z komórek niewrażliwych na lub odpornych na braki tlenu będzie wyglądała inaczej, niż leczenie takiego, którego większość stanowi tlenozależny fenotyp INV.

Porównując z pracą [21], gdzie wyniki uzyskano dzięki równaniom replikatorów, w niniejszej pracy model rozszerzono o ujęcie przestrzenne zarówno w dwóch, jak i trzech wymiarach. Uwzględniono też obecność naczyń krwionośnych w różnych ich konfiguracjach, co dało możliwość zbadania wpływu dostępności zasobów na przewagę poszczególnych fenotypów. W przeciwieństwie do wyników nieprzestrzennych, symulacje wykazały możliwość lokalnej stabilizacji guza i polimorfizmu fenotypów, zamiast nieuchronnej dominacji komórek inwazyjnych. Ponadto, oprogramowanie GaTher3DEvo pozwoliło śledzić przestrzenne rozmieszczenie subpopulacji komórek poprzez generacje, co dostarczyło nowych obserwacji względem wcześniejszych analiz. Dzięki temu możliwe jest nie tylko lepsze zrozumienie złożonej dynamiki guza, ale też wyznaczenie kierunków dla przyszłych strategii leczenia opartych na lokalnych interakcjach między fenotypami.

Rozdział 6

Model ewolucyjny terapii naprzemiennych

6.1 Opis modelu

Współczesne terapie przeciwnowotworowe, choć często skuteczne w eliminowaniu znacznej części komórek nowotworowych, mogą paradoksalnie prowadzić do powstawania i selekcji komórek opornych. Zjawisko to stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii. Leczenie zabija komórki wrażliwe, jednak komórki odporne na zastosowaną terapię przeżywają i zaczynają się rozmnażać. W przypadku raka piersi, nawet po skutecznej odpowiedzi na wczesne etapy leczenia, oporność na chemioterapię może pojawić się już po kilku cyklach, znacząco ograniczając dalszą skuteczność terapii [35].

Zjawisko oporności na różne sposoby leczenia jest szeroko opisane. W przypadku chemioterapii, głównymi mechanizmami oporności na nią są: efluks leków, zwiększona naprawa DNA, unikanie apoptozy, zmiany epigenetyczne, zmieniony metabolizm leków i udział komórek macierzystych nowotworu [49], a także nadmierna ekspresja pomp leków i ich inaktywacja [2]. Oporność na immunoterapię dzieli się na pierwotną (wrodzoną) i nabytą w trakcie terapii [120]; mechanizmy za nie odpowiedzialne są one złożone i obejmują wiele aspektów, takich jak geny, metabolizm, stany zapalne i nieprawidłowe nowotworzenie naczyń krwionośnych [111]. Istnieje też oporność na radioterapię, wynikająca zarówno z mechanizmów wewnątrzkomórkowych jak i związanych z mikrośrodowiskiem guza [28] i wiąże się z autofagią, starzeniem się, stresem oksydacyjnym i angiogenezą [80]. Ważne jest też pojęcie oporności na antybiotyki, aczkolwiek odnosi się ono głównie do patogenów, aniżeli samego guza; zakażenia stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów onkologicznych z osłabionym układem immunologicznym [94]. Niektóre bakterie obecne w guzach mogą wspierać immunosupresję i oporność na leczenie. Antybiotyki, eliminując te mikroorganizmy, mogą poprawić skuteczność terapii przeciwnowotworowych, takich jak chemio-, immuno- i terapie celowane [95].

Wykorzystując naprzemiennie dwa różne sposoby leczenia, można doprowadzić do sytuacji, w której odporność fenotypu na daną terapię zwiększa ich podatność na drugą. Przykładowo, badania przeprowadzone przez Antoniego oraz Gabrilovicha [105], [11] sugerują, że skuteczność szczepionki p53 mogłaby zostać zwiększona, gdyby została podana po chemioterapii, prawdopodobnie poprzez zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na cytotoksyczne komórki T. W innym teście klinicznym, przeprowadzonym w ośrodku badawczym Moffitt, otrzymane wyniki stanowią o tym, że pacjenci, którzy wykazali odpowiedź układu immunologicznego na szczepionkę, częściej reagowali na chemioterapię; adaptacyjna odpowiedź na szczepionkę uwrażliwiła komórki nowotworowe na chemioterapię lub odwrotnie, chemioterapia spowodowała, że stały się wrażliwe na szczepionkę [73].

W modelu zaproponowanym przez Basantę *et al.* [19], zakłada się istnienie czterech fenotypów i dwóch rodzajów leczenia - tu uznaje się je za chemioterapię i immunoterapię, aczkolwiek niekoniecznie muszą to być te terapie. Fenotyp S jest fenotypem wrażliwym na oba rodzaje leczenia, fenotyp I - na chemioterapię, z opornością na szczepionkę, z kolei fenotyp C odwrotnie, jest wrażliwy na immunoterapię, lecz oporny na chemioterapię. Fenotypy C i I mają wypłatę zmniejszoną o stosunkowo niewielki koszt odporności C_c i C_i ; nie płacą one z kolei kosztów

z powodu chemioterapii (w przypadku fenotypu C) i immunoterapii (I), jednak odnoszą już straty z tytułu działania terapii, na którą są wrażliwe, lecz tylko wtedy, gdy dane leczenie jest aplikowane.

Wypłaty, podobnie jak wyżej w pracy, rozumiane są jako szansa danej komórki na proliferację. Dla każdej strefy zdefiniowano macierz wypłat o następującej strukturze (tabela 6.1):

Strategia ($\rightarrow$)	C	I	S
C	$1 - Cc - a \, dI \, (t)$	$1 - Ci - b \, dC \, (t)$	$1 - dC \, (t) - dI \, (t)$
I	$1 - Cc - a \, dI \, (t)/2$	$1 - Ci - b \, dC \, (t)$	$1 - dC \, (t) - dI \, (t)/2$
S	$1 - Cc - a \, dI \, (t)$	$1 - dC \, (t) - dI \, (t)/2$	$1 - dC \, (t) - dI \, (t)$

Tabela 6.1: Macierz wypłat dla czterech fenotypów modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych

Element macierzy w i -tym wierszu i j -tej kolumnie oznacza prawdopodobieństwo, że komórka o i -tym fenotypie proliferuje po interakcji z komórką o fenotypie j -tym.

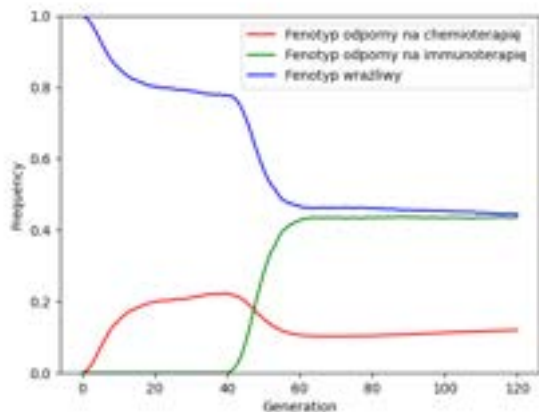
6.2 Wyniki

W tym podrozdziale zaprezentowane są wybrane wyniki trójwymiarowej symulacji modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych. Na rysunkach kolor czerwony oznacza fenotyp C (odporny na chemioterapię), zielony fenotyp I (odporny na szczepionkę), a niebieski fenotyp S (wrażliwy na oba sposoby leczenia). Populacja początkowa składa się wyłącznie z fenotypu S, jako że nowotwór nie miał powodu wykształcić oporności na leczenie przed jego zaaplikowaniem; fenotyp C i I pojawia się losowo, z częstością 10%, gdy komórka o fenotypie S zostanie wybrana do zastąpienia i odpowiednie leczenie jest zastosowane (C - jeśli stosowana jest chemioterapia, I - jeśli immunoterapia). Zastosowanym sąsiedztwem jest sąsiedztwo Moore'a, jako że bardziej odpowiada ono rzeczywistości [149]. Zbadano zarówno gry ze strefą leczenia, poza którą leczenie nie jest aplikowane - przechodzącym przez środek siatki gry naczyniem krwionośnym (walcem) - jak i bez niej, gdzie zakłada się, że cały obszar gry objęty jest leczeniem, a także wpływ czasu przełączenia i kolejności zastosowanych terapii na wyniki.

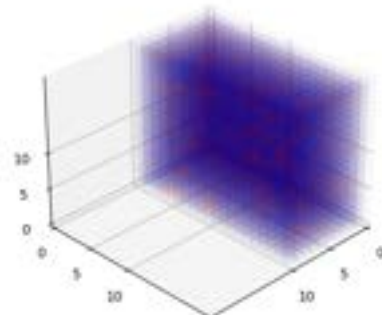
Wartości zmiennych ustalono jako: $Cc = 0.2$, $Ci = 0.4$, $a = b = 1.1$, $di = [0, 1]$ i $dc = [0, 1]$ (leczenie jest włączane naprzemiennie).

6.2.1 Model bez uwzględnienia stref leczenia

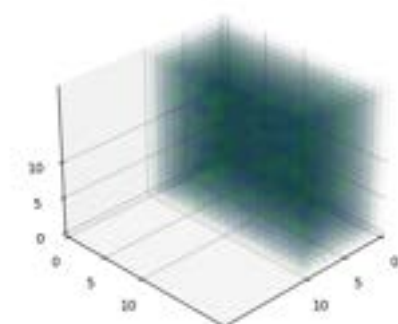
Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki są efektem symulacji modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych bez zastosowania stref leczenia.



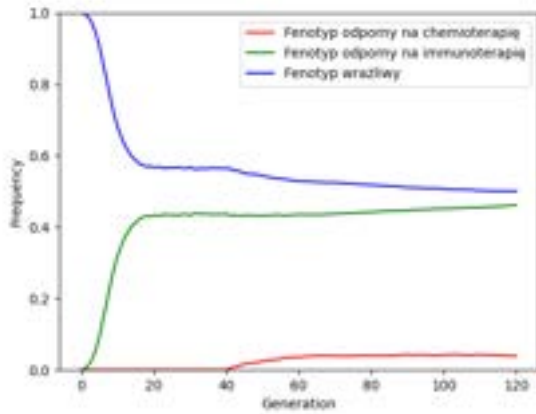
(a) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$.



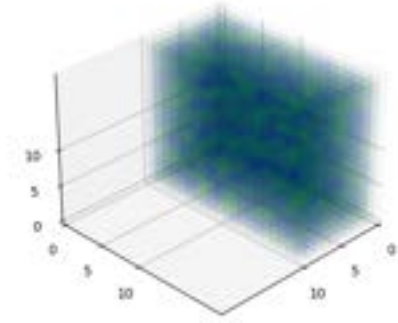
(b) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, w momencie przełączenia.



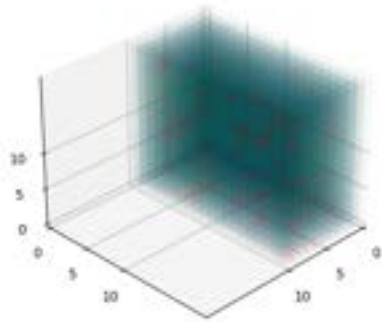
(c) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, końcowa generacja.



(d) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$.

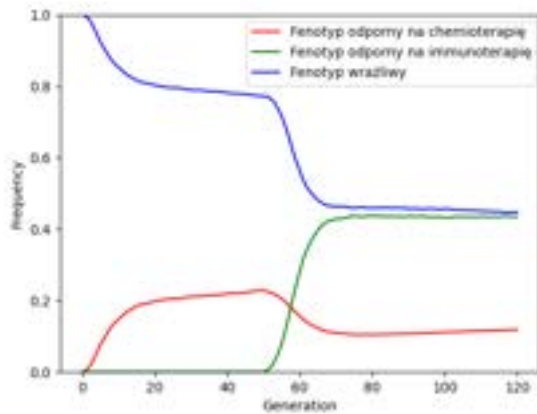


(e) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, w momencie przełączenia.

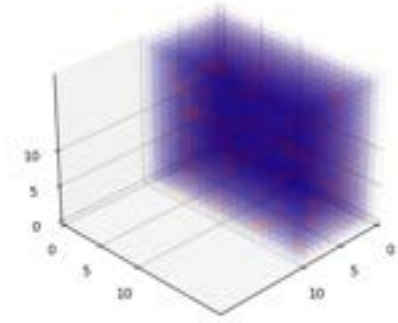


(f) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, końcowa generacja.

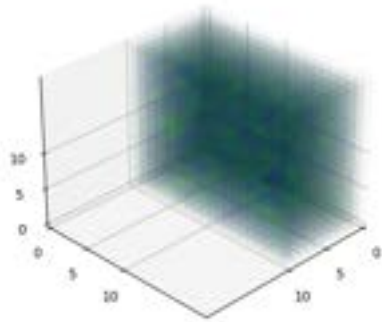
Rysunek 6.1: Porównanie wyników dla obu kolejności zastosowanego leczenia i momentu przełączenia $t = 40$ dla modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych dla gry bez stref.



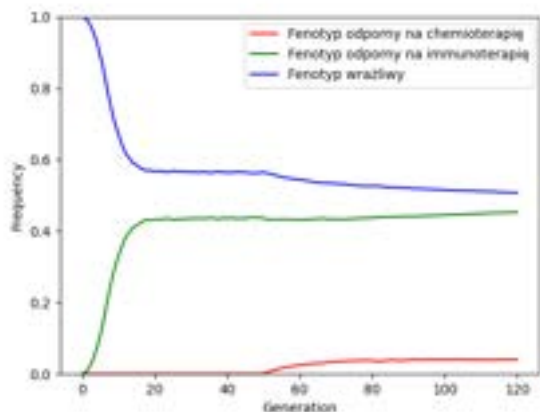
(a) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$.



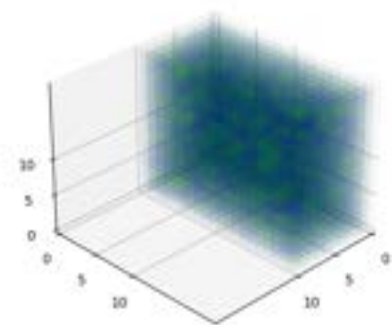
(b) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, w momencie przełączenia.



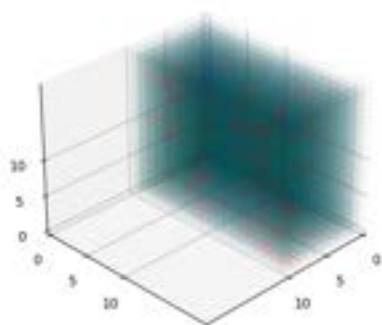
(c) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, końcowa generacja.



(d) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$.

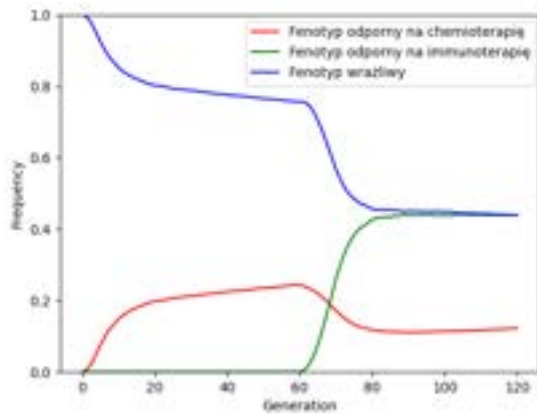


(e) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, w momencie przełączenia.

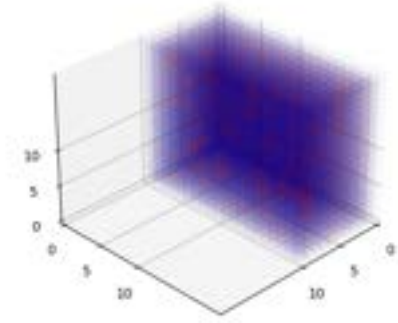


(f) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, końcowa generacja.

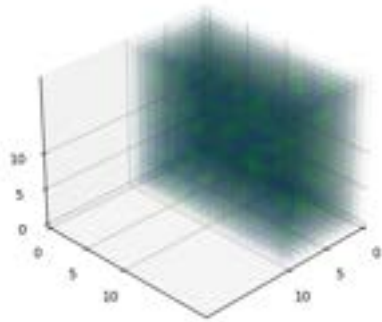
Rysunek 6.2: Porównanie wyników dla obu kolejności zastosowanego leczenia i momentu przełączenia $t = 50$ dla modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych dla gry bez stref.



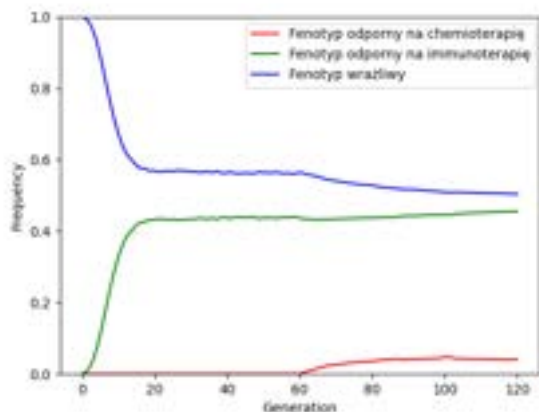
(a) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$.



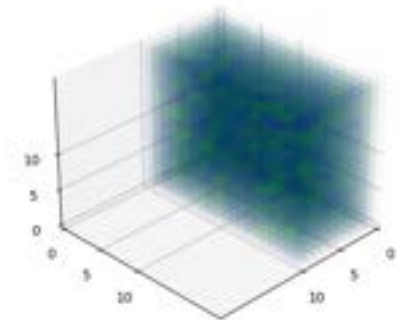
(b) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, w momencie przełączenia.



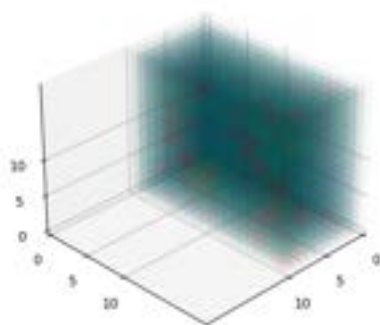
(c) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, końcowa generacja.



(d) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$.



(e) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, w momencie przełączenia.



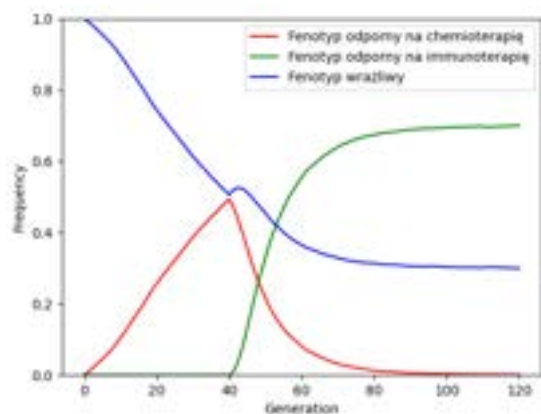
(f) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry bez stref z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, końcowa generacja.

Rysunek 6.3: Porównanie wyników dla obu kolejności zastosowanego leczenia i momentu przełączenia $t = 60$ dla modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych dla gry bez stref.

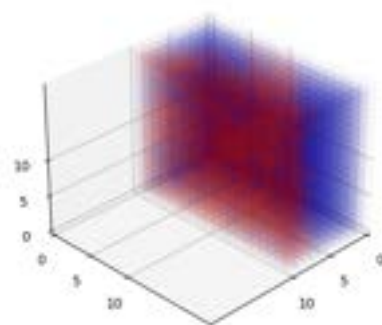
We wszystkich przedstawionych w niniejszym podrozdziale wynikach (6.1-6.3) czas przełączenia nie miał wpływu na końcowe wyniki; ostateczny skład fenotypowy był identyczny dla odpowiednich kolejności terapii. Rozmieszczenie fenotypów na trójwymiarowej siatce gry ulegało niewielkim zmianom, związanym z losowością wykształcania się fenotypu odpornego na leczenie. Ciekawsze są różnice między kolejnościami leczenia - w przypadku, gdy najpierw stosowana jest szczepionka, końcowy wynik cechuje się mniejszą heterogenicznością, aniżeli w przeciwnym przypadku; dla kolejności, gdzie chemioterapia jest pierwsza, odporne na nią komórki po drugiej turze terapii pozostają dużą częścią ogólnej populacji, znacznie większą, niż komórki odporne na szczepionkę dla przeciwnego leczenia. Warto jednak zaznaczyć, że mimo zastosowania warunków najbardziej podobnych do obliczeń przy pomocy równań replikatorów, wyniki otrzymane dla symulacji przestrzennej i obliczeń różnią się stanowczo, jako że w przypadku obliczeń przestrzennych zachowano wszystkie fenotypy, w przeciwieństwie do obliczeń równań replikatorów, gdzie usunięto lub prawie usunięto niektóre fenotypy [19].

6.2.2 Model z uwzględnieniem stref leczenia

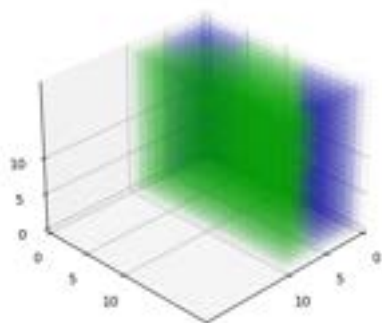
Zaprezentowane w tym podrozdziale wyniki są efektem symulacji modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych z zastosowania stref leczenia w postaci naczynia krwionośnego (walca) przechodzącego przez środek siatki gry.



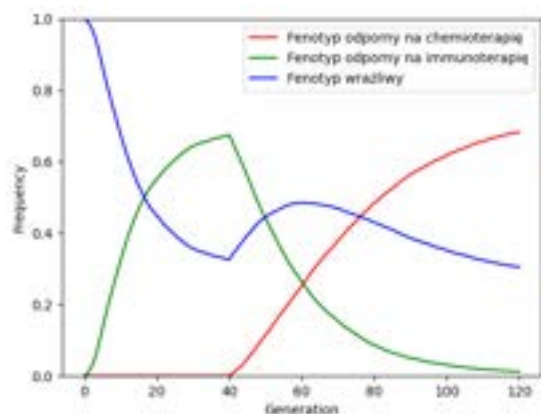
(a) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$.



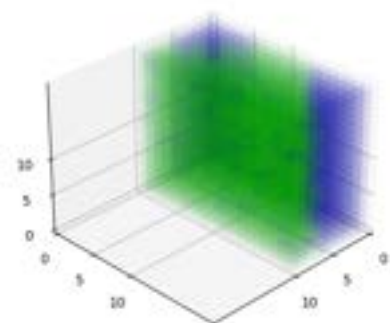
(b) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, w momencie przełączenia.



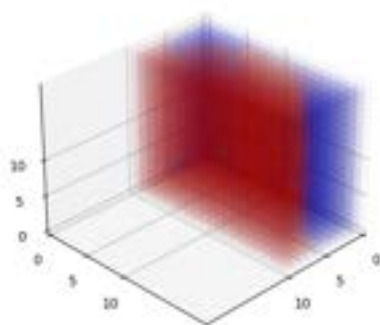
(c) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, końcowa generacja.



(d) Przebieg czasowy dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$.

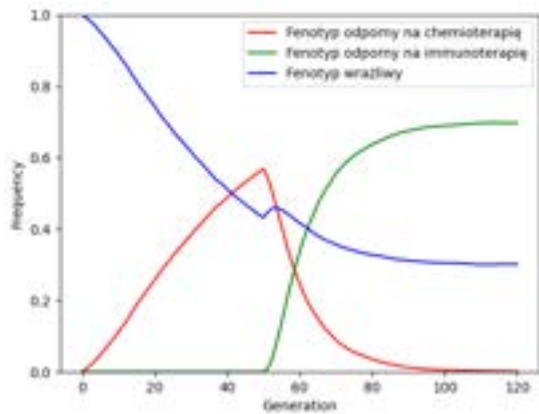


(e) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, w momencie przełączenia.

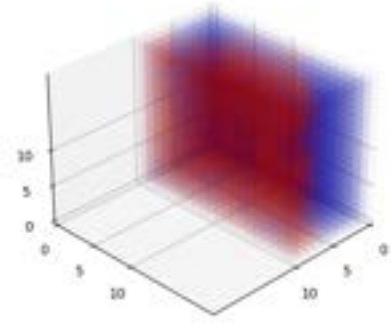


(f) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 40$, końcowa generacja.

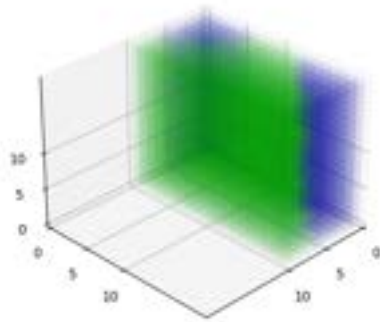
Rysunek 6.4: Porównanie wyników dla obu kolejności zastosowanego leczenia i momentu przełączenia $t = 40$ dla modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych dla gry ze strefami.



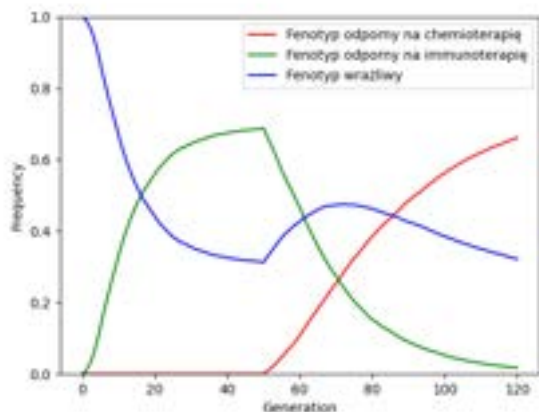
(a) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$.



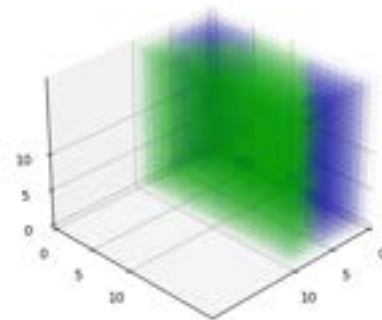
(b) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, w momencie przełączenia.



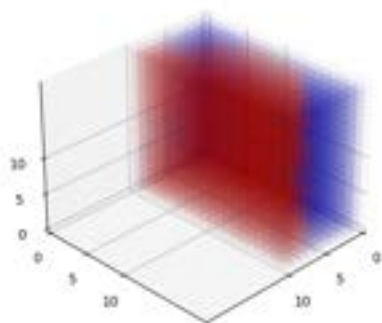
(c) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, końcowa generacja.



(d) Przebieg czasowy dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$.

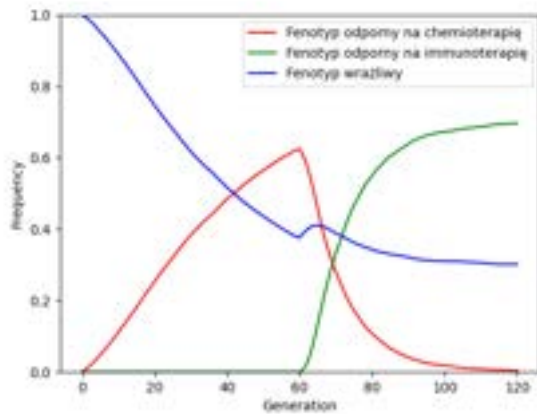


(e) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, w momencie przełączenia.

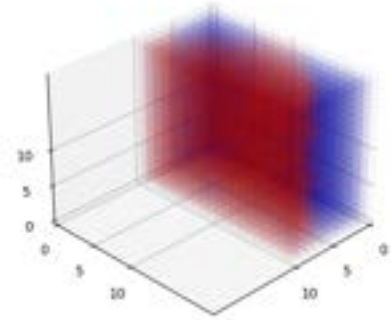


(f) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 50$, końcowa generacja.

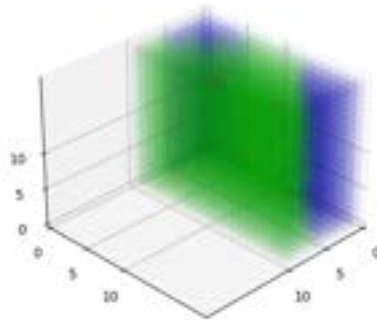
Rysunek 6.5: Porównanie wyników dla obu kolejności zastosowanego leczenia i momentu przełączenia $t = 50$ dla modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych dla gry ze strefami.



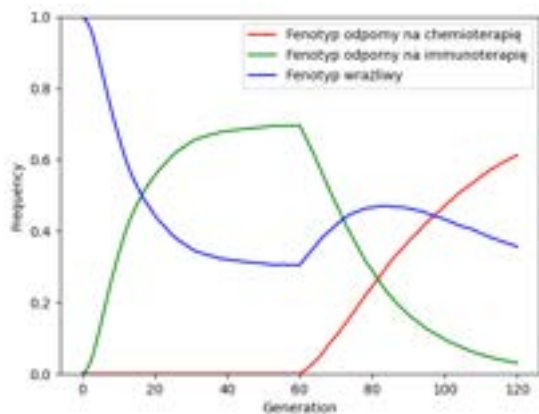
(a) Przebieg czasowy dla gry bez stref z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$.



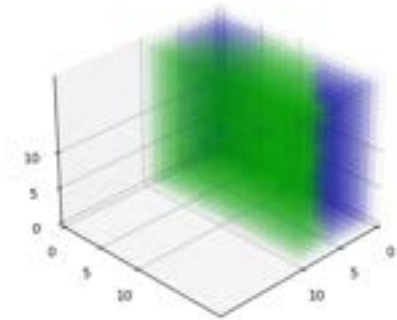
(b) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, w momencie przełączenia.



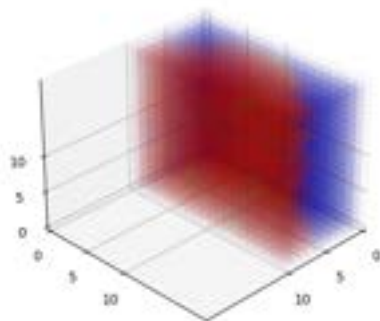
(c) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: chemioterapia, immunoterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, końcowa generacja.



(d) Przebieg czasowy dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$.



(e) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, w momencie przełączenia.



(f) Przekrój trójwymiarowej siatki gry dla gry ze strefami z kolejnością terapii: immunoterapia, chemioterapia i momentem przełączenia leczenia $t = 60$, końcowa generacja.

Rysunek 6.6: Porównanie wyników dla obu kolejności zastosowanego leczenia i momentu przełączenia $t = 60$ dla modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych dla gry ze strefami.

W przypadku zastosowania stref leczenia czas przełączenia również, tak jak w poprzednim podrozdziale, nie ma wpływu na końcowe wyniki (6.4a, 6.5a, 6.6a, 6.4d, 6.5d, 6.6d), ale na rezultatach pokazanych na przekrojach siatki trójwymiarowej widać wyraźną heterogeniczność fenotypów. W przypadku kolejności leczenia, gdzie pierwsza była szczepionka, końcowy wynik prezentuje prawie zupełną eliminację fenotypu odpornego na immunoterapię i wyłączną dominację fenotypu odpornego na chemioterapię w strefie leczonej (6.4d-6.4f, 6.5d-6.5f, 6.6d-6.6f), z kolei w przeciwnym wypadku (6.4a-6.4c, 6.5a-6.5c, 6.6a-6.6c) wyniki są prawie dokładnie odwrotne - w przebiegach czasowych eliminowany jest fenotyp C, a w przekrojach siatki trójwymiarowej w strefie leczonej króluje fenotyp I.

6.3 Dyskusja

Heterogeniczność nowotworów stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii. Przedstawiony model pozwala przeanalizować, w jaki sposób różnorodność fenotypowa komórek guza wpływa na ich ewolucję podczas leczenia, oraz jaką rolę odgrywa wpływ środowiska. Heterogeniczność sprzyja tworzeniu obszarów w guzie, w których komórki o specyficznych cechach mogą przetrwać leczenie i ponownie rozmnożyć się po zakończeniu terapii, prowadząc do nawrotu choroby.

Między wynikami dla przypadku z zastosowanymi strefami leczenia a bez nich istnieją stanowcze różnice. O ile w obu przypadkach nie zaobserwowano wpływu czasu przełączenia na rezultat końcowy, to wprowadzenie stref diametralnie zmieniło wyniki. W przypadku, gdy pierwszym zastosowanym leczeniem jest immunoterapia, dla wyników bez stref zaobserwowano stabilną koegzystencję wszystkich trzech fenotypów, aczkolwiek fenotyp odporny na chemioterapię pozostał w populacji w niewielkiej ilości; dla wyniku ze strefami fenotyp odporny na immunoterapię jest na granicy wymarcia, co, jeśli zostałoby osiągnięte, poważnie ułatwiłoby dobranie dalszego leczenia. Dla przeciwnego przypadku dla gry bez stref również istnieje koegzystencja wszystkich trzech fenotypów, z tym, że najmniej liczny fenotyp C stanowi większy procent całej populacji, z kolei dla gry ze strefami osiągnięto eliminację tego fenotypu, co, jak wspomniano wcześniej, ułatwi dalsze leczenie. Warto też zauważyć, że dla gry ze strefami, gdy leczenie rozpoczyna się immunoterapią, potrzeba więcej czasu, by osiągnąć stan ustalony.

Jeśli przyjrzeć się trójwymiarowym siatkom gry, można zauważyć, że dla modelu bez stref jedyne wyraźne różnice między kolejnościami terapii zachodzą w momencie przełączenia - dla końcowych generacji wyniki mają podobny charakter; dodatkowo, niemożliwe jest znalezienie skupisk komórek danego fenotypu. Dla gry ze strefami jest zgoła odwrotnie - wizualnie, moment przełączenia zmienia się w ostatnią generację i vice versa przy zmianie kolejności zastosowanej terapii, aczkolwiek wartości liczbowe, choć podobne, nie są identyczne; ponadto, w przypadku, gdy chemioterapia jest pierwszym stosowanym leczeniem, wyeliminowano w zupełności fenotyp oporny na immunoterapię w momencie przełączenia (lub dokładniej: nie wykształcono komórek odpornych na niezastosowaną terapię) i fenotyp oporny na chemioterapię w końcowej generacji, z kolei gdy immunoterapia jest pierwsza, w momencie przełączenia nie ma fenotypu opornego na chemioterapię (gdyż nie ma potrzeby wykształcać oporności na niezadane leczenie), ale w końcowej generacji istnieją jeszcze śladowe ilości fenotypu opornego na immunoterapię. W przypadku gier ze strefami wyraźnie odznacza się heterogeniczność - istnieją wyraźne skupiska komórek danych fenotypów na siatce gry.

W porównaniu z [19], gdzie zbadano skuteczność terapii naprzemiennych w oparciu wyłącznie o równania replikatorów, w niniejszej pracy analizę rozszerzono o modele przestrzenne w dwóch i trzech wymiarach. Uwzględniono też obecność stref leczenia, co pozwoliło ocenić znaczenie rozmieszczenia terapii w obrębie guza. Symulacje wykazały, że skuteczność leczenia zależy nie tylko od kolejności zastosowanej terapii, ale również od struktury przestrzennej nowotworu (a dokładniej: jaką część guza obejmuje leczenie), co stanowi jakościowo nowe uzupełnienie wcześniejszych prac. Dzięki przestrzennemu podejściu możliwe jest przewidywanie, jak lokalizacja terapii wpływa na skuteczność leczenia, co otwiera drogę do projektowania bardziej precyzyjnych strategii leczenia w rzeczywistych guzach.

Rozdział 7

Podsumowanie

Celem pracy było przeanalizowanie różnych modeli ewolucyjnej teorii gier do badania dynamiki nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu środowiska oraz struktury przestrzennej fenotypów na rozwój komórek nowotworowych. Oś niniejszej pracy stanowią ewolucyjne gry przestrzenne, które pozwalają uchwycić wpływ lokalnych interakcji i heterogeniczności fenotypów na dynamikę rozwoju nowotworów, co nie jest możliwe w klasycznych modelach opartych na równaniach replikatorów. Dzięki temu możliwe jest nie tylko zrozumienie podstawowych mechanizmów biologicznych, ale też projektowanie bardziej precyzyjnych strategii leczenia. W pracy rozszerzono klasyczne modele o pełne ujęcie przestrzenne w dwóch i trzech wymiarach, co pozwala symulować warunki zbliżone do rzeczywistego mikrośrodowiska guza.

Badania przeprowadzono na czterech różnych modelach: modelu Jastrząb–Gołąb, modelu raka prostaty, modelu glejaka mózgu oraz modelu ewolucyjnego terapii naprzemiennych. Dla każdego z nich przeanalizowano wpływ różnych konfiguracji przestrzennych, kształtu siatki, rozmieszczenia zasobów i warunków brzegowych. Uwzględnienie lokalnych interakcji i przestrzennej heterogeniczności pozwoliło uzyskać nowe wnioski dotyczące stabilizacji subpopulacji i dynamiki fenotypów, niewidoczne w klasycznych modelach nieprzestrzennych. Zbadano zarówno dwu- i trójwymiarowe siatki gier, skupiając się na wpływie rozmieszczenia przestrzennego fenotypów, dostępności zasobów i lokalnych interakcji między komórkami. Badania wykazały, że czynniki te mają istotny wpływ na ewolucję guza i rozkład fenotypów, co z kolei może mieć znaczenie dla zrozumienia mechanizmów oporności i skuteczności terapii. Zastosowanie oprogramowania GaTher3DEvo umożliwiło śledzenie nie tylko zmian częstości fenotypów w czasie, ale również ich rozmieszczenia przestrzennego, co pozwoliło uchwycić zjawiska niewidoczne w modelach nieprzestrzennych.

Model Jastrząb–Gołąb został wykorzystany do opisu dynamiki zmian fenotypów w kontekście nowotworów. Odniesiono się do wyników przedstawionych w literaturze, gdzie zaprezentowano kliniczne uzasadnienie stosowania tego podejścia w opisie zróżnicowanych strategii komórek nowotworowych. Wprowadzenie parametru zasobów wpływało na wynik tylko dla określonych wartości zmiennych (gdy $v < c$), co sprzyja dominacji Gołębi; w przeciwnym przypadku dominowały Jastrzębie. Zaobserwowano wyraźną heterogeniczność otrzymanych wyników. Wykazano też, że heterogeniczne rozmieszczenie fenotypów prowadzi do powstania stabilnych subpopulacji, niewidocznych przy użyciu klasycznych równań replikatorów, co stanowi kluczowy argument za stosowaniem gier przestrzennych w modelowaniu nowotworów.

Porównanie wyników modeli uzyskanych dla równań replikatorów i gier przestrzennych dla modelu Jastrząb–Gołąb z zasobami wykazało istotne różnice dla tych samych parametrów, zwłaszcza przy zastosowaniu funkcji okresowych o niskim okresie, co podkreśla konieczność uwzględniania informacji przestrzennych w symulacjach progresji nowotworu. W przypadku funkcji skokowych i liniowych rozbieżności były mniejsze, a dynamika populacji prowadziła do dominacji Jastrzębi lub Gołębi zależnie od relacji parametrów v i c . Wyniki potwierdzają, że równania replikatorów nie zawsze są wystarczające do opisu dynamiki populacji, szczególnie gdy kluczowa jest heterogeniczność i korelacje przestrzenne, co ma duże znaczenie w modelowaniu nowotworów. Heterogeniczność guzów wpływa na odpowiedź na terapię, co znajduje odzwierciedlenie w różnicach między modelami i podkreśla potrzebę stosowania modeli uwzględniających

strukturę przestrzenną. Wnioski te podkreślają, że ewolucyjne gry przestrzenne są narzędziem pozwalającym na uchwycenie istotnych zjawisk niedostępnych w modelach nieprzestrzennych. Ograniczeniem badań jest zastosowanie uproszczonych funkcji terapii oraz nieuwzględnienie zjawiska oporności na leki, co może stanowić kierunek dalszych prac.

Badania nad rakiem prostaty pokazały, jak istotne są wybór siatki gry i liczba wymiarów. O ile w przypadku siatki w postaci kuli nie stwierdzono istotnych różnic między wersjami dwu- i trójwymiarowymi, to w przypadku siatki z uwzględnieniem naczyń krwionośnych wyraźnie widoczne były różnice w częstościach występowania fenotypów, które mogła dodatkowo wzmacniać zmiana promienia stref. Znaczenie miał również wybór metody reprodukcji, ponieważ mógł on wpłynąć na dominujący fenotyp. Uwzględniono też różne konfiguracje naczyń krwionośnych, co pozwoliło zbadać wpływ dostępu do zasobów na dynamikę rozwoju guza i uzyskać wyniki bliższe warunkom rzeczywistym. Wyniki te potwierdzają wartość gier przestrzennych jako osi pracy, umożliwiając realistyczne modelowanie wpływu środowiska na ewolucję fenotypów w czasie.

W przypadku modelu glejaka, dla wersji podstawowej różnice częstości fenotypów miały głównie charakter ilościowy; fenotyp dominujący zależał od wartości zmiennych, a nie od kształtu siatki. Natomiast w modelu uwzględniającym istnienie naczyń krwionośnych – tzw. modelu ze strefami – geometria siatki, liczba wymiarów oraz metoda reprodukcji zaczęły wpływać m.in. na dominujący fenotyp. Wskazuje to na duże znaczenie czynników środowiskowych – inna terapia może być konieczna, gdy nowotwór zdominowany jest przez fenotyp odporny na hipoksję (GLY), niż gdy dominuje fenotyp tlenozależny. Pokazano też możliwość lokalnej stabilizacji guza i polimorfizmu fenotypów, zamiast przewidywanej przez modele nieprzestrzenne dominacji komórek inwazyjnych (INV).

Silny wpływ obecności stref zaobserwowano również w modelu ewolucyjnym terapii naprzemiennych. Gdy nie zastosowano stref, niezależnie od kolejności zastosowanej terapii, obserwowano polimorfizm wszystkich fenotypów, choć z różną dominacją. Wprowadzenie stref pozwoliło jednak wyeliminować lub niemal całkowicie wyeliminować niektóre fenotypy, co może ułatwiać ustalenie optymalnej terapii. Tu również widoczna była silna heterogeniczność – w przypadku gier strefowych pojawiały się wyraźne skupiska fenotypów, co dobrze odzwierciedla zachowanie rzeczywistych nowotworów. Skuteczność leczenia, jak wykazano, nie zależy wyłącznie od kolejności zastosowanych terapii, ale również od tego, jaką część guza obejmie leczenie. To potwierdza, że gry przestrzenne nie tylko opisują dynamikę fenotypów, ale mogą też służyć jako narzędzie do optymalizacji terapii uwzględniającej heterogeniczność nowotworu.

W ogólności, wyniki wykazały, że:

- modele trójwymiarowe umożliwiają uzyskanie wyników symulacyjnych bliższych rzeczywistości niż modele dwuwymiarowe;
- rozmieszczenie zasobów ma istotny wpływ na częstość występowania poszczególnych fenotypów;
- w pewnych warunkach dochodzi do stabilizacji wyników, co może mieć znaczenie dla projektowania terapii celowanych;
- interakcje przestrzenne wpływają na dynamikę guza w sposób, którego nie da się uchwycić przy pomocy klasycznych równań replikatorów.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że cele pracy zostały osiągnięte, a postawiona teza – zweryfikowana. Praca pokazała, że przestrzenne gry ewolucyjne, szczególnie w wersji trójwymiarowej, stanowią wartościowe narzędzie do opisu złożonych procesów nowotworowych. Przestrzenne gry ewolucyjne stanowią wartość nie tylko teoretyczną, ale i praktyczną – pozwalają lepiej zrozumieć, jak struktura przestrzenna, heterogeniczność i lokalne

interakcje wpływają na rozwój guza oraz wskazują kierunki optymalizacji terapii. Wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące roli glikozy w rozwoju nowotworów [21], a także podkreślają znaczenie zależności przestrzennych i heterogeniczności, wskazywane w literaturze jako kluczowe czynniki dla dynamiki guza [140], [78]. Na tle klasycznych modeli, bazujących na równaniach replikatorów [33], uzyskane rezultaty pokazują, że uwzględnienie rozkładów przestrzennych prowadzi do jakościowo nowych wniosków, takich jak stabilizacja subpopulacji czy lokalna stabilizacja guza nowotworowego, które nie są obserwowane w modelach nieprzestrzennych.

Przedstawione rozwiązania i uzyskane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych prac z zakresu biologii systemów, onkologii obliczeniowej i projektowania strategii terapeutycznych z uwzględnieniem heterogeniczności przestrzennej nowotworu. Dzięki temu ewolucyjne gry przestrzenne można traktować nie tylko jako koncepcję teoretyczną, ale też jako praktyczne narzędzie do analizy i optymalizacji terapii nowotworowych, co stanowi naturalny kierunek dalszych badań.

Warto zwrócić uwagę na to, że coraz dokładniejsze modele mogą pozwolić na stworzenie tzw. cyfrowych bliźniaków (ang. digital twins) nowotworów - będących wirtualnym odpowiednikiem komórek, guzów lub nawet całych organizmów, pozwalających na precyzyjne symulowanie dynamiki progresji nowotworów i odpowiedzi na terapie [45, 65, 123]. Daje to możliwość zastosowania medycyny spersonalizowanej, gdzie indywidualne parametry pacjenta mogą być włączone do modelu, co umożliwiłoby optymalizację leczenia dla każdego przypadku z osobna [109, 60].

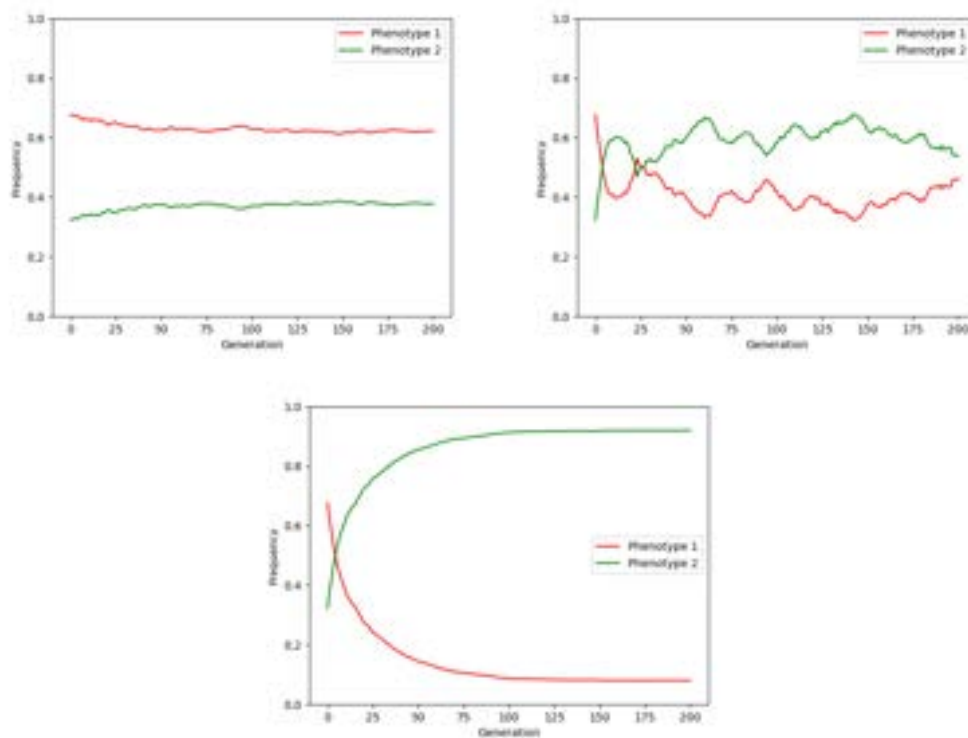
Do realizacji tego ambitnego celu należy jednak najpierw rozwiązać główne wyzwanie, którym pozostaje walidacja modeli z danymi rzeczywistymi. Wymaga to dostępu do specjalistycznych laboratoriów, kosztownej aparatury lub współpracy z ośrodkami klinicznymi dysponującymi danymi badań pacjentów (np. badań obrazowych, histopatologicznych itd.). Mimo tych ograniczeń, rozwój modeli przestrzennych stanowi podstawę do dalszych badań, w tym do nawiązania współpracy z ośrodkami badawczymi zainteresowanymi rozwojem tego typu modeli i wykorzystaniem ich do implementacji w cyfrowych bliźniakach w onkologii [45, 65].

Część przedstawionych w niniejszej pracy wyników została już opublikowana oraz zaprezentowana na konferencjach naukowych: [52], [50], [138], lub znajduje się w recenzji [51]. Odpowiednie cytowania zostały uwzględnione w miejscach, w których omawiane są wyniki związane z publikacjami.

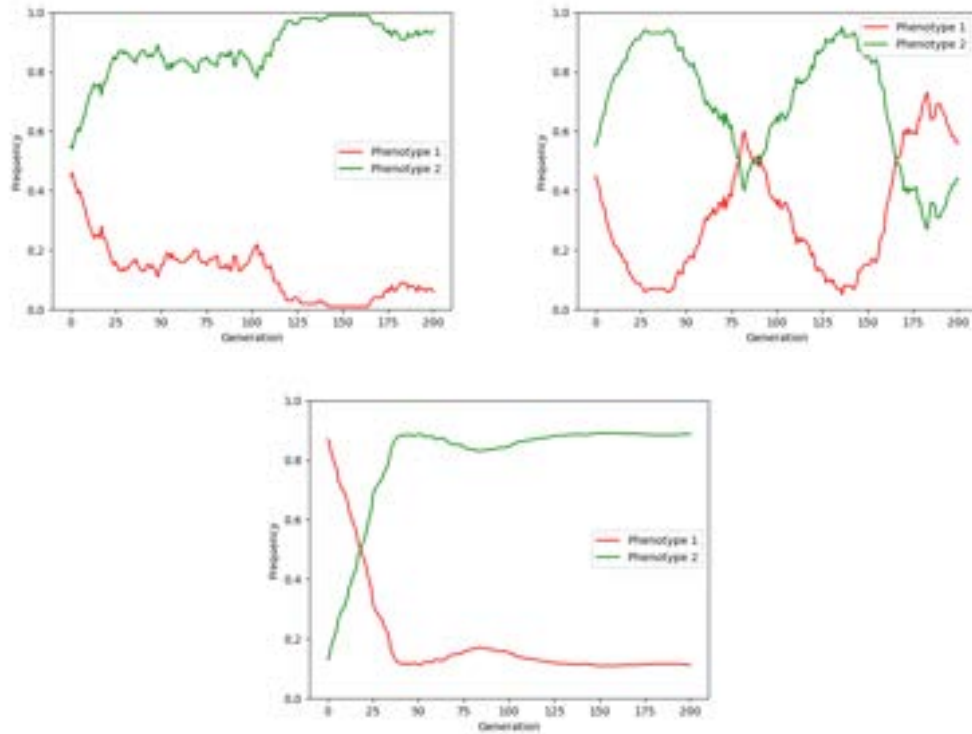
Dodatek A

A.1 Wyniki gier przestrzennych dla funkcji okresowych dla modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami - badanie heterogeniczności

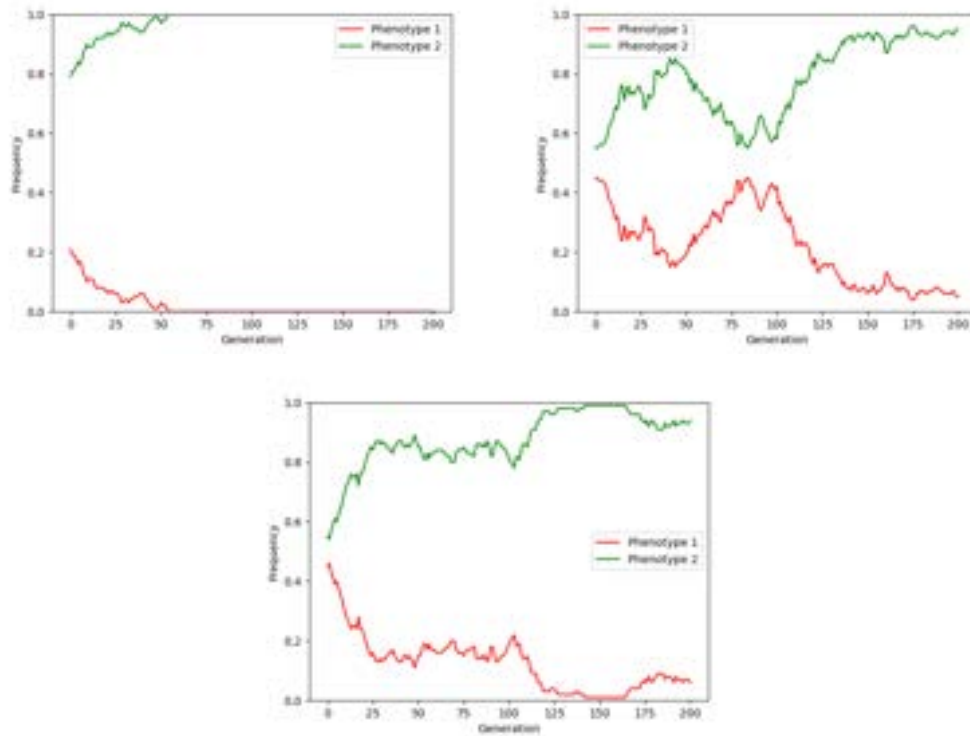
Zbadano funkcje okresowe o różnych okresach. Zweryfikowano również wpływ metody reprodukcji, co pokazano na rysunkach A.1, A.2 ($v < c$), A.6, A.7 ($v > c$) oraz wpływ punktu startowego na rysunkach A.3 - A.10.



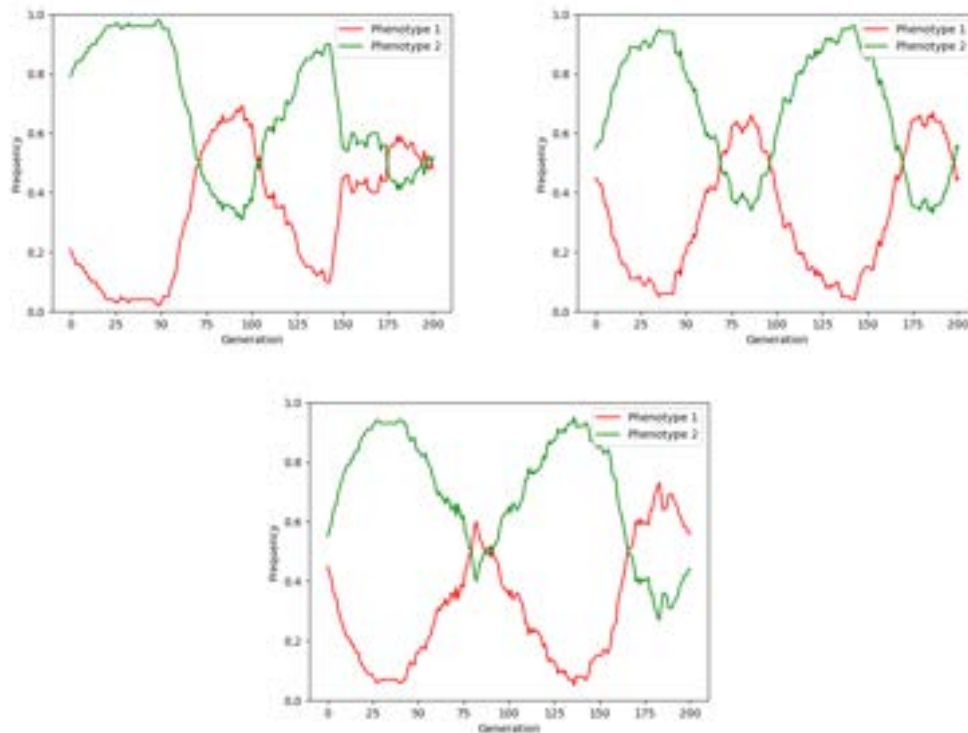
Rysunek A.1: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji okresowej z różnymi metodami reprodukcji: probabilistyczna (góra), deterministyczna (środek), średnia ważona (dół). Okres równy 1. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



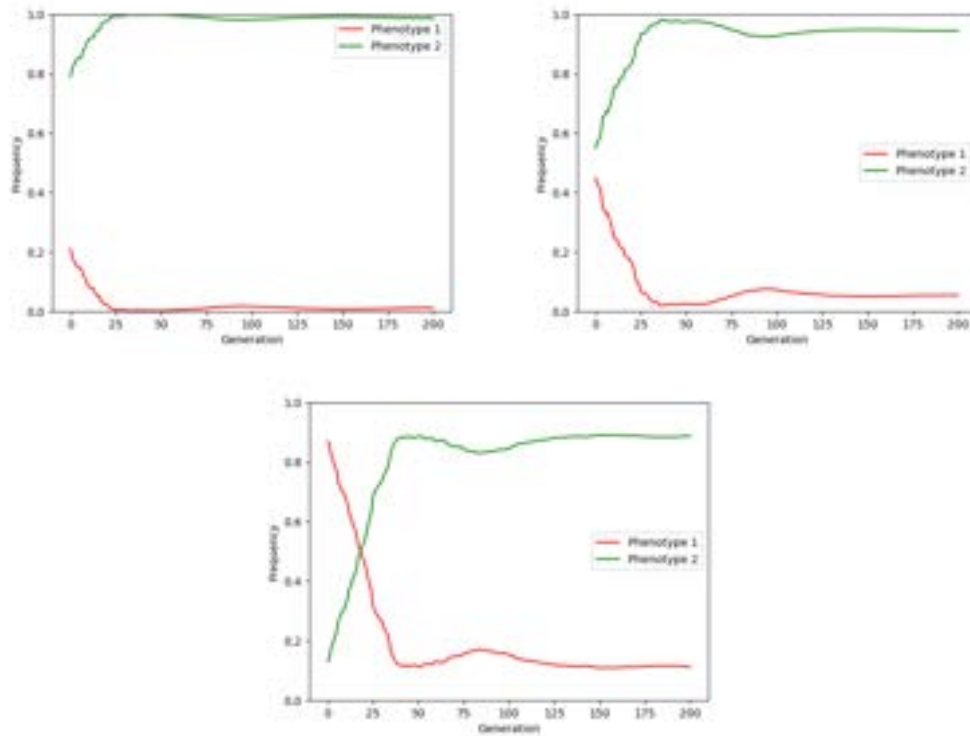
Rysunek A.2: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji okresowej z różnymi metodami reprodukcji: probabilistyczna (góra), deterministyczna (środek), średnia ważona (dół). Okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



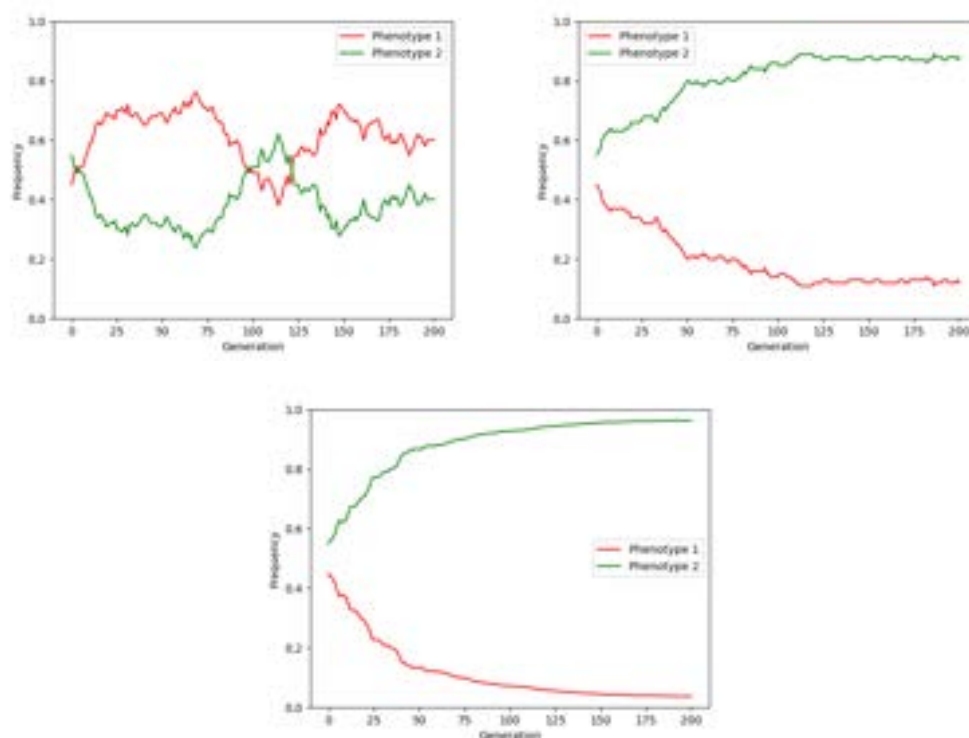
Rysunek A.3: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji okresowej dla różnych punktów startowych (góra: 20% fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 45% fenotypu 1, 55% fenotypu 2; dół: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2); metoda reprodukcji probabilistyczna, okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



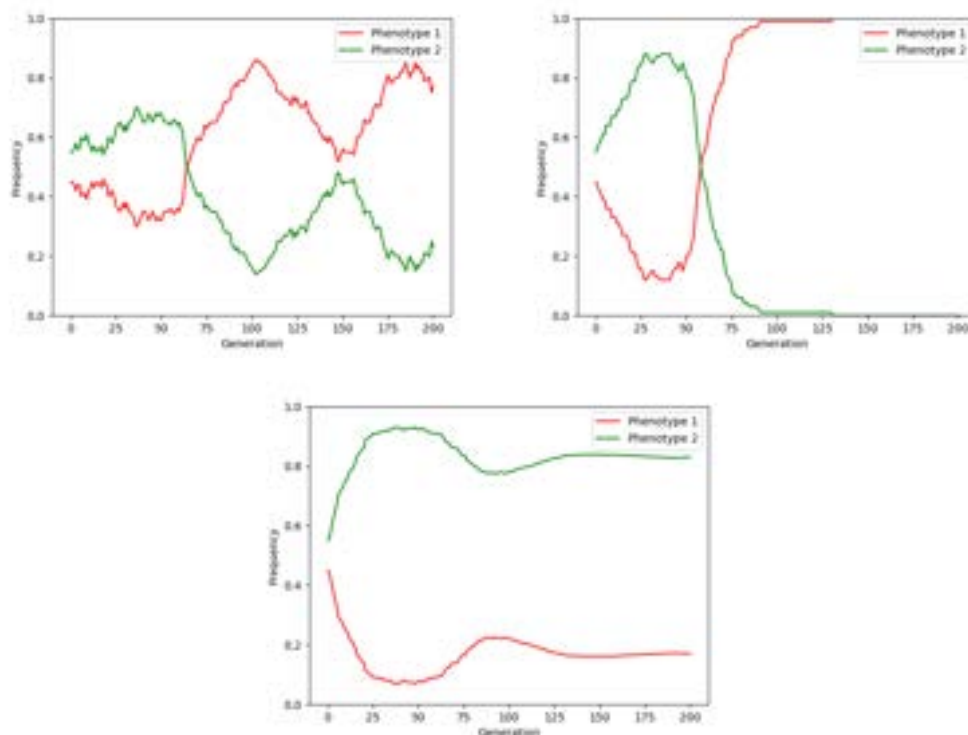
Rysunek A.4: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji okresowej dla różnych punktów startowych (góra: 20% fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 45% fenotypu 1, 55% fenotypu 2; dół: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna, okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



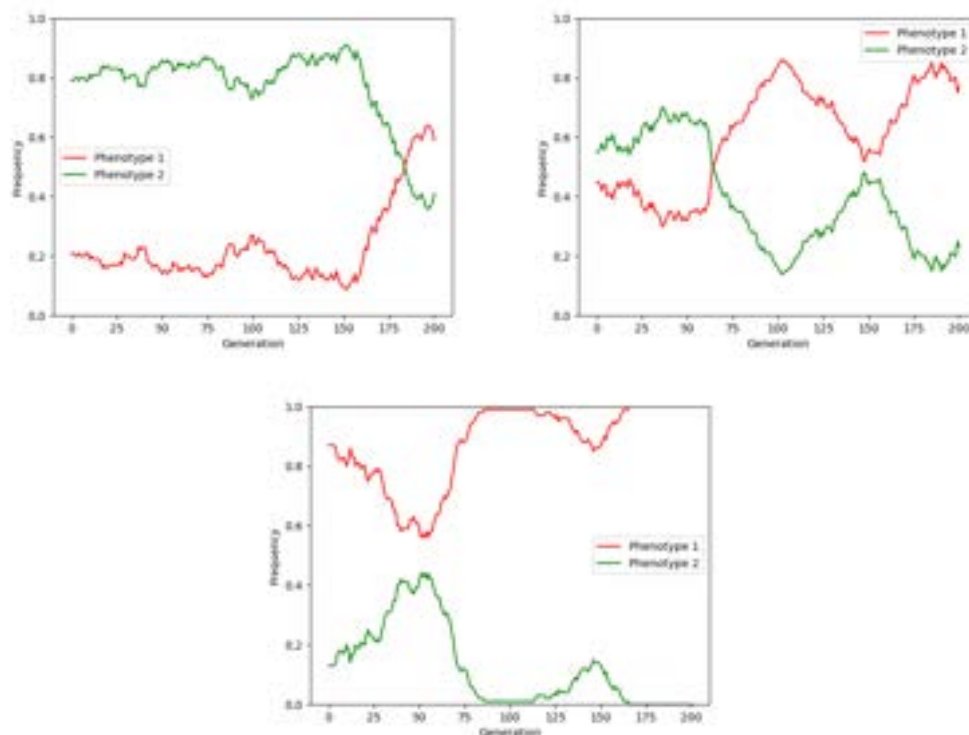
Rysunek A.5: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji okresowej dla różnych punktów startowych (góra: 20% fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 45% fenotypu 1, 55% fenotypu 2; dół: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2); metoda reprodukcji średnia ważona, okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



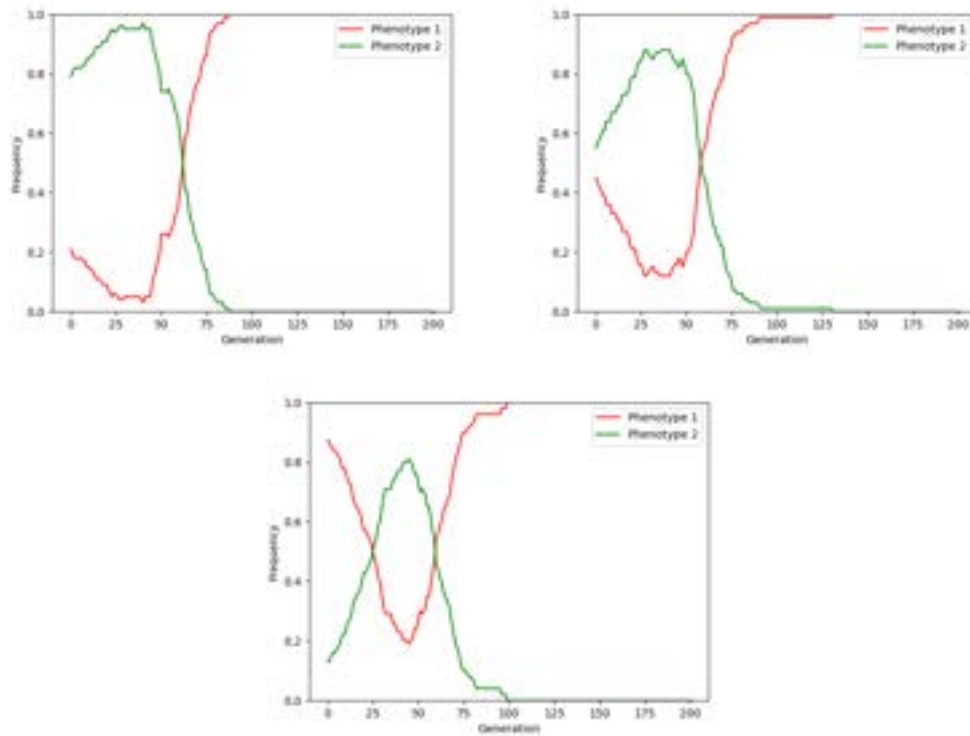
Rysunek A.6: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji okresowej z różnymi metodaami reprodukcji: probabilistyczna (górze), deterministyczna (środek), średnia ważona (dół). Okres równy 1. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



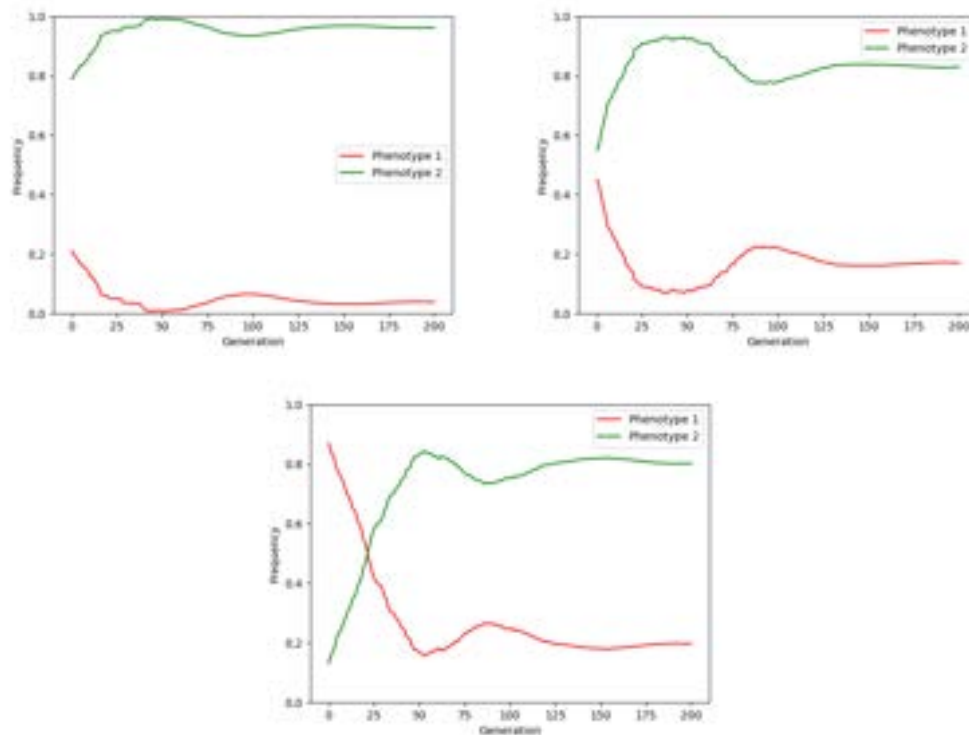
Rysunek A.7: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji okresowej z różnymi metodaami reprodukcji: probabilistyczna (góra), deterministyczna (środek), średnia ważona (dół). Okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



Rysunek A.8: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji okresowej dla różnych punktów startowych (góra: 20% fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 45% fenotypu 1, 55% fenotypu 2; dół: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2); metoda reprodukcji probabilistyczna, okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



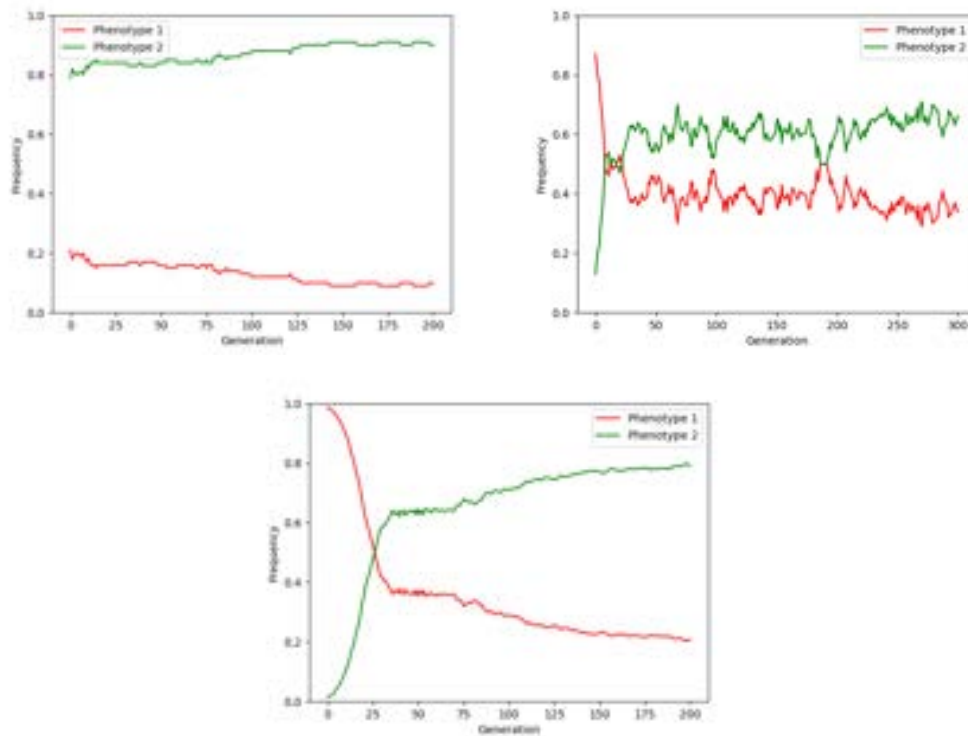
Rysunek A.9: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji okresowej dla różnych punktów startowych (góra: 20% fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 45% fenotypu 1, 55% fenotypu 2; dół: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna, okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.



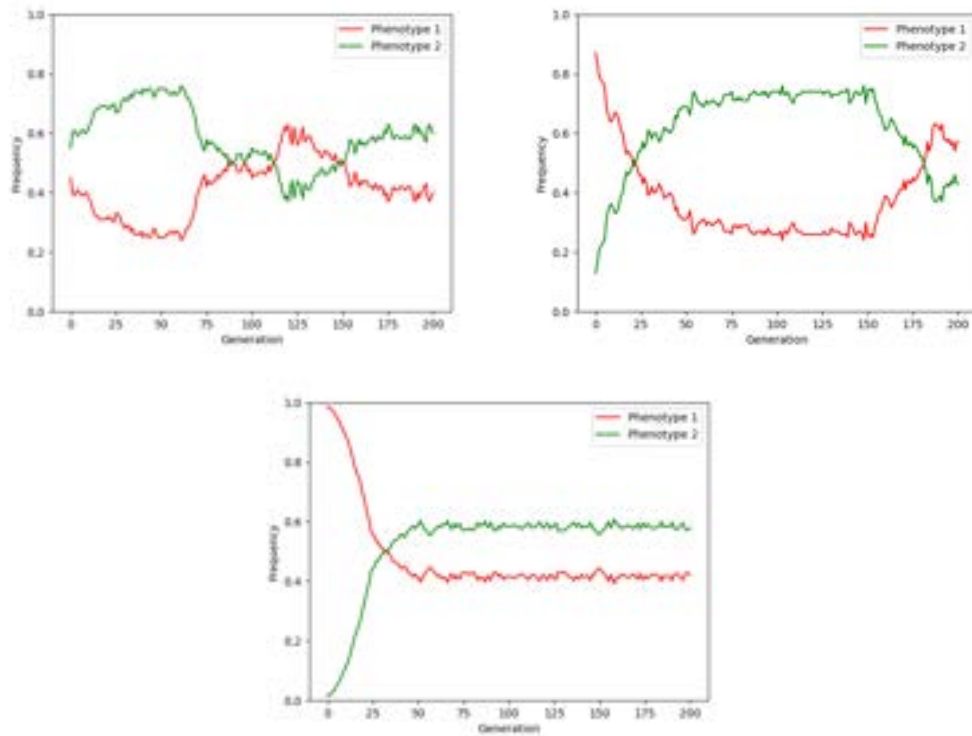
Rysunek A.10: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji okresowej dla różnych punktów startowych (górze: 20% fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 45% fenotypu 1, 55% fenotypu 2; dół: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2); metoda reprodukcji średnia ważona, okres równy 100. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) to częstość występowania Gołębi.

A.2 Wyniki gier przestrzennych dla funkcji $r(H)$ dla modelu Jastrząb-Gołąb z zasobami - badanie heterogeniczności

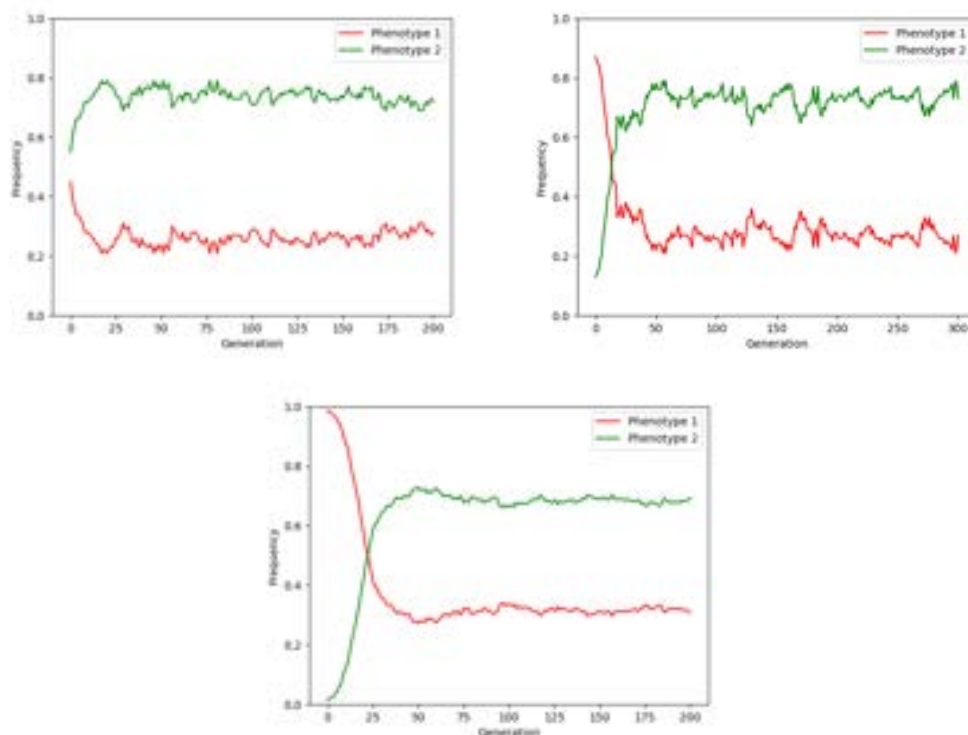
Dalsze wyniki symulacji dla funkcji zasobów $r(H)$ przedstawiono na rysunkach A.11 – A.20. Wyniki dotyczą sytuacji dla $v < c$ (rysunki A.11 – A.14) oraz $v > c$ (rysunki A.15 – A.20).



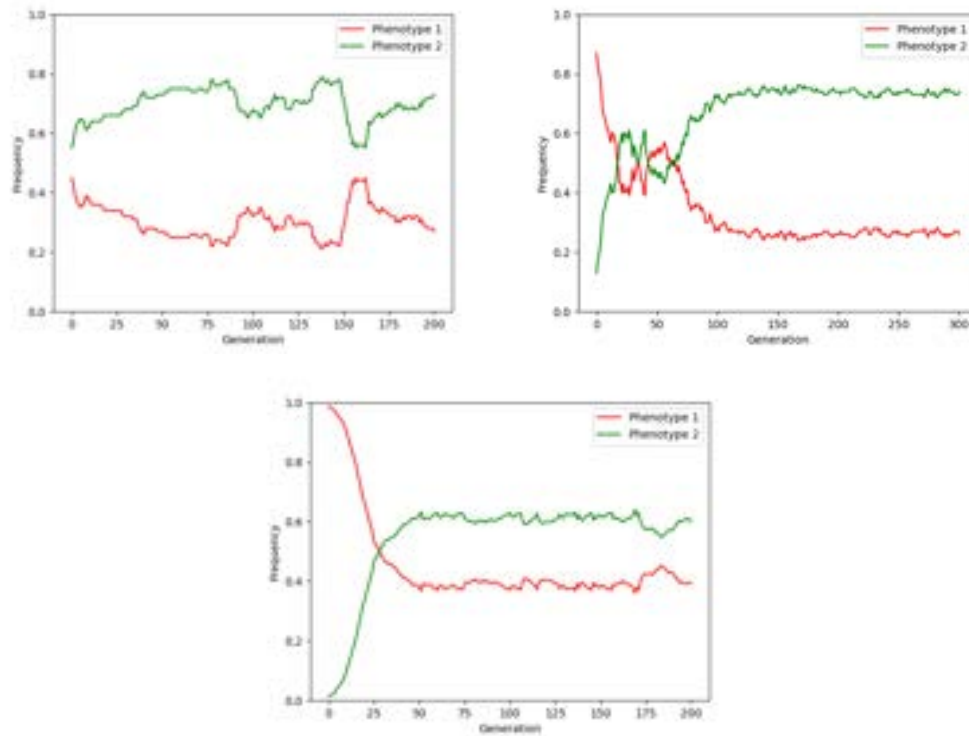
Rysunek A.11: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji $r(H)$ h) oraz różnych punktów startowych (góra: 20 % fenotypu 1, 80% fenotypu 2; środek: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2; dół: 99% fenotypu 1, 1% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) oznacza częstość występowania Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona linia) częstość występowania Gołębi.



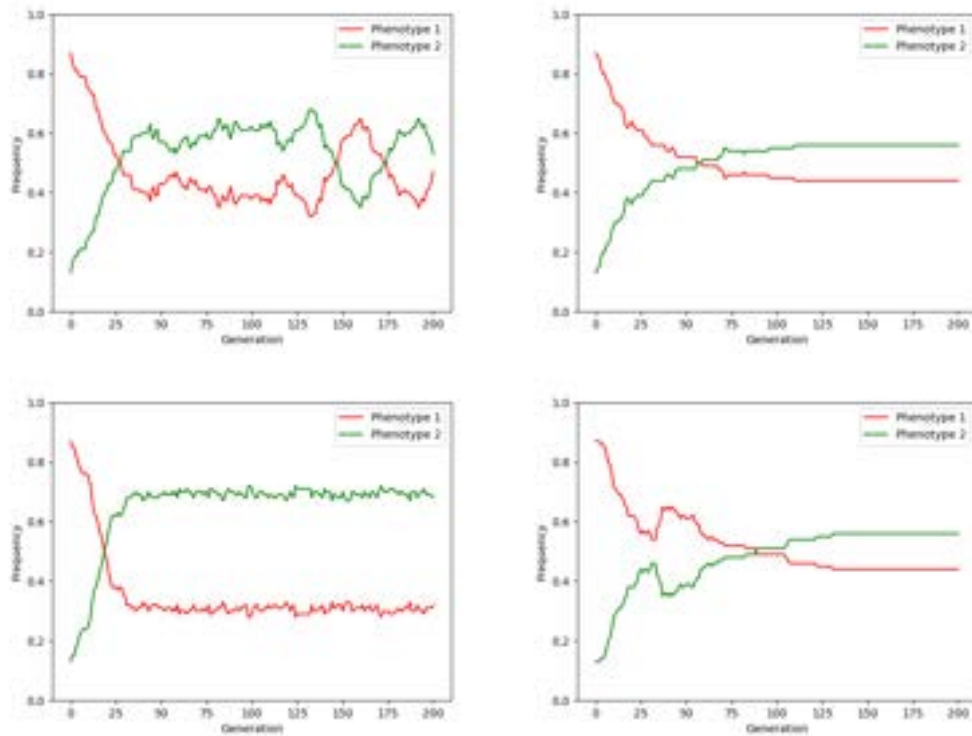
Rysunek A.12: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji $r(H)$ i) oraz różnych punktów startowych (góra: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2; środek: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2; dół: 99% fenotypu 1, 1% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona) to częstość Gołębi.



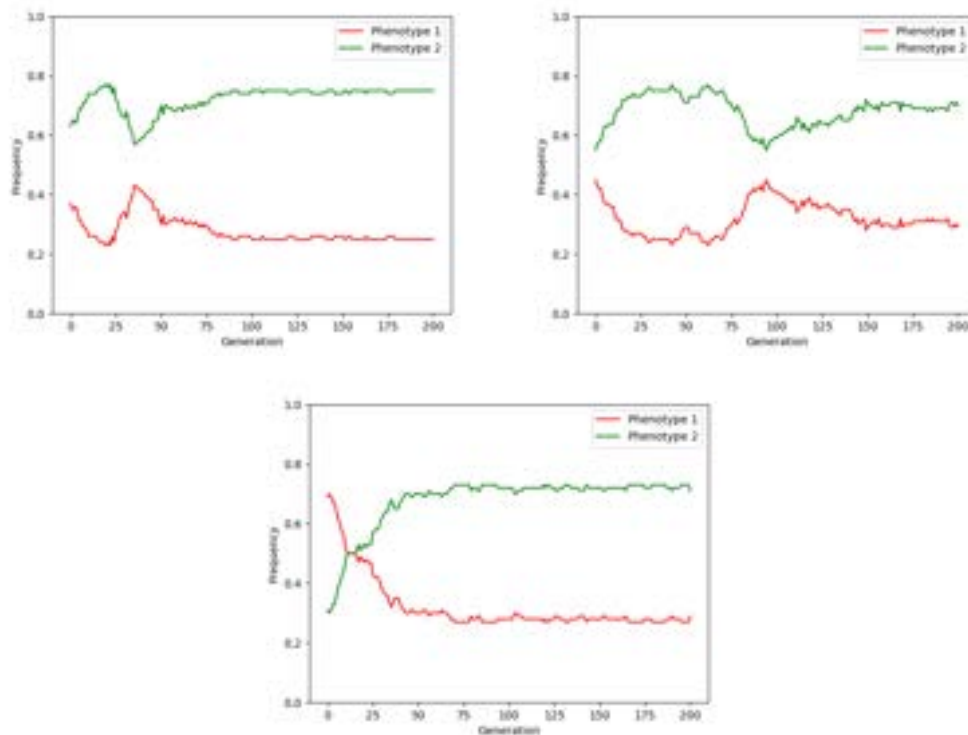
Rysunek A.13: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji $r(H)$ j) oraz różnych punktów startowych (góra: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2; środek: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2; dół: 99% fenotypu 1, 1% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) oznacza Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona) Gołębie.



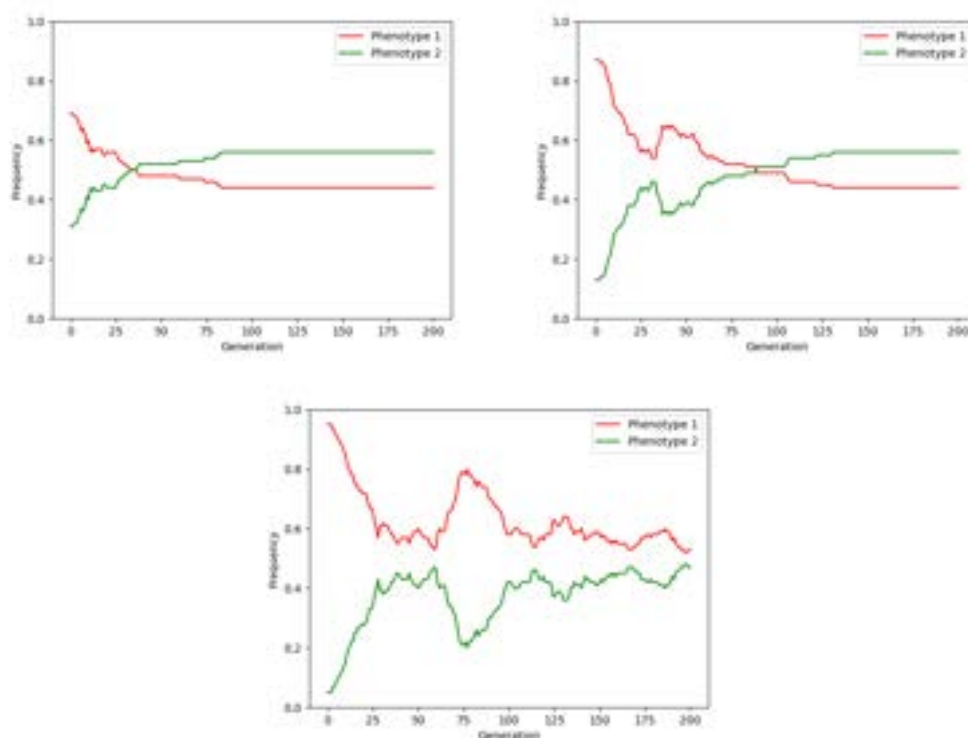
Rysunek A.14: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v < c$ ($v=6$, $c=9$) dla funkcji $r(H)$ k) oraz różnych punktów startowych (górze: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2; środek: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2; dół: 99% fenotypu 1, 1% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona linia) to Gołębie.



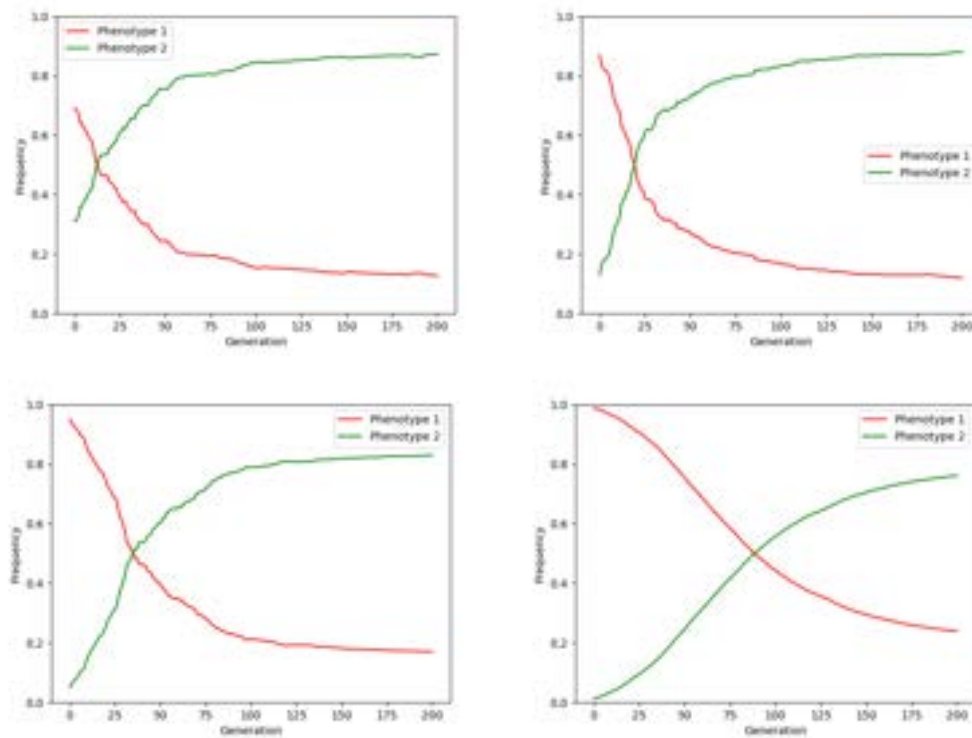
Rysunek A.15: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla wszystkich funkcji $r(H)$ (od góry: h), i), j), k)). metoda reprodukcji deterministyczny. Fenotyp 1 (czerwona linia) to częstość Jastrzębi, fenotyp 2 (zielona) to częstość Gołębi.



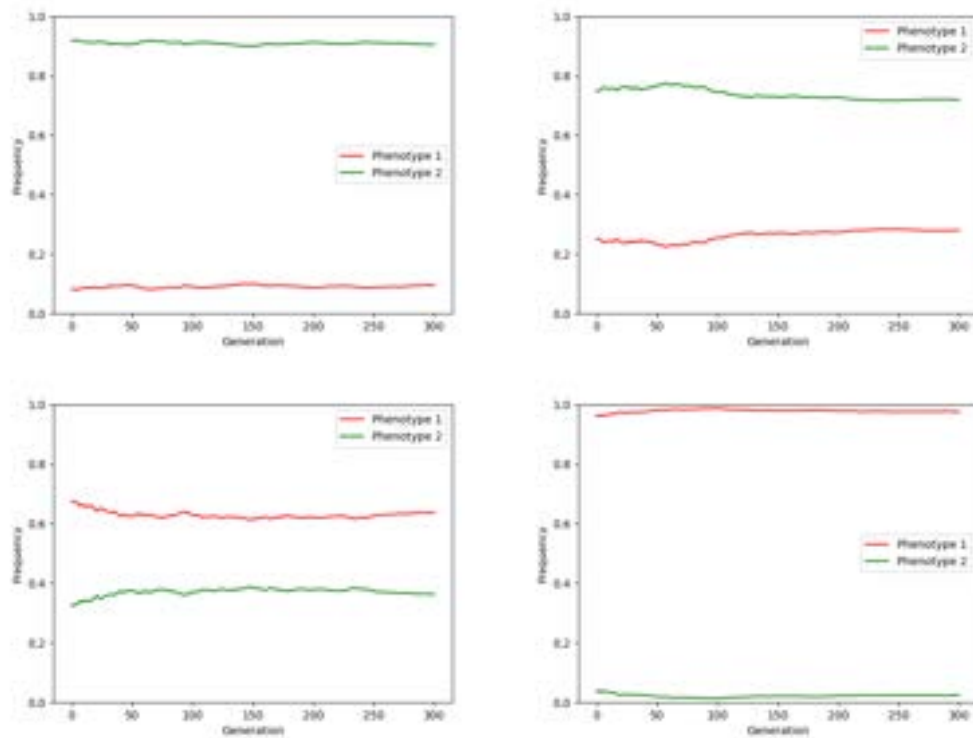
Rysunek A.16: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji $r(H)$ j) dla różnych punktów startowych (góra: 38% fenotypu 1, 62% fenotypu 2; środek: 44% fenotypu 1, 56% fenotypu 2; dół: 68% fenotypu 1, 32% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) oznacza Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona) Gołębie.



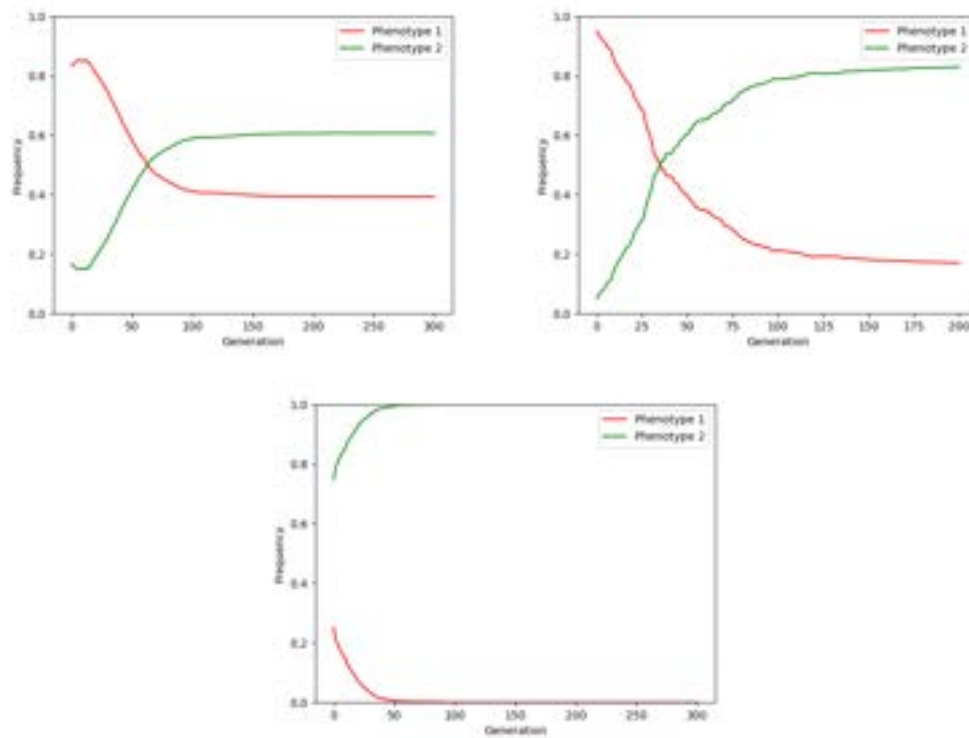
Rysunek A.17: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji $r(H)$ k) dla różnych punktów startowych (góra: 68% fenotypu 1, 32% fenotypu 2; środek: 87% fenotypu 1, 13% fenotypu 2; dół: 96% fenotypu 1, 4% fenotypu 2); metoda reprodukcji deterministyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona) to Gołębie.



Rysunek A.18: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji $r(H)$ j) dla różnych punktów startowych (od góry: 68%, 87%, 96%, 99% fenotypu 1); metoda reprodukcji średnia ważona. Fenotyp 1 (czerwona linia) to Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona linia) to Gołębie.

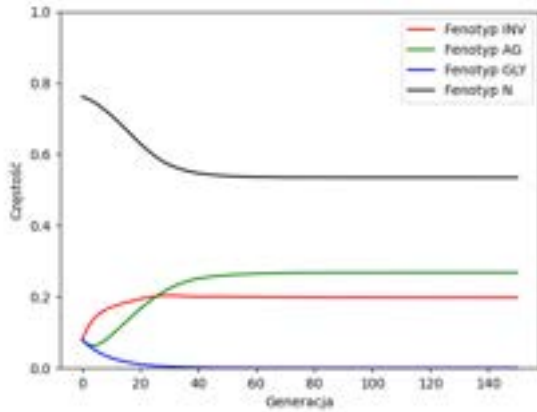


Rysunek A.19: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla wszystkich funkcji $r(H)$ (od góry: funkcje $r(H)$ h), i), j), k)) dla różnych punktów startowych (od góry: 7% fenotypu 1, 93% fenotypu 2; 13% fenotypu 1, 87% fenotypu 2; 67% fenotypu 1, 33% fenotypu 2; 96% fenotypu 1, 4% fenotypu 2); metoda reprodukcji probabilistyczna. Fenotyp 1 (czerwona linia) to Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona linia) to Gołębie.

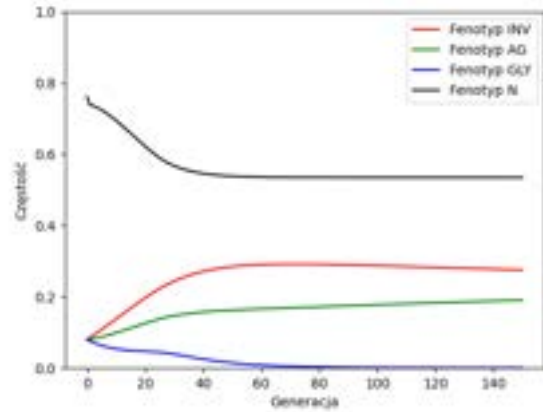


Rysunek A.20: Wynik 3D gry przestrzennej dla $v > c$ ($v=9$, $c=6$) dla funkcji $r(H)$ h), i), k) (góra) i funkcji j) (środek) dla różnych punktów startowych (dół, wynik podobny dla wszystkich funkcji); metoda reprodukcji średnia ważona. Fenotyp 1 (czerwona linia) to Jastrzębie, fenotyp 2 (zielona linia) to Gołębie.

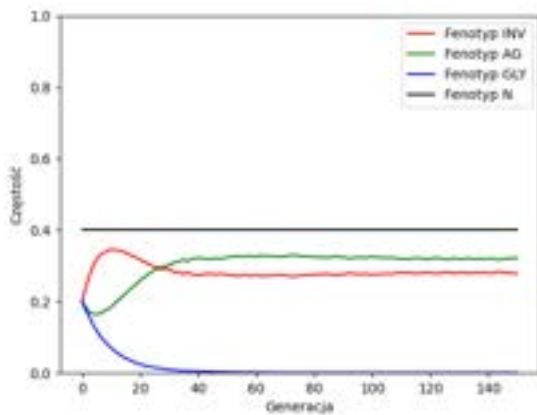
A.3 Wyniki dla modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczyńia krwionośnego - siatka gry w postaci naczyńia krwionośnego



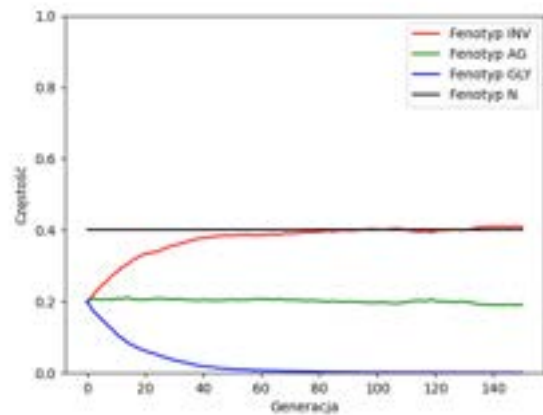
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



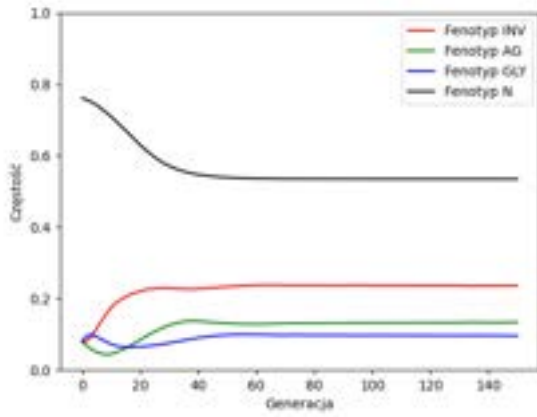
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



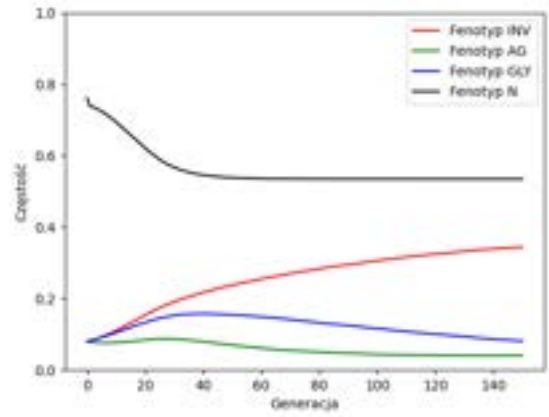
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



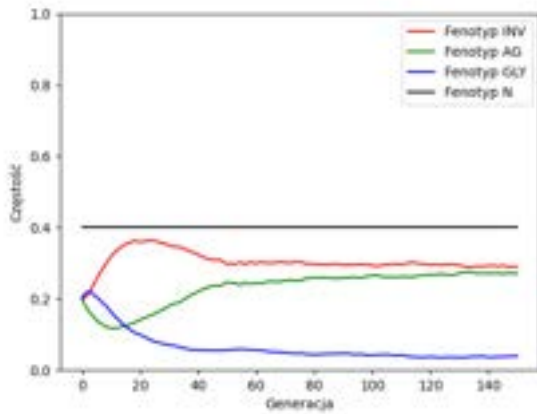
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



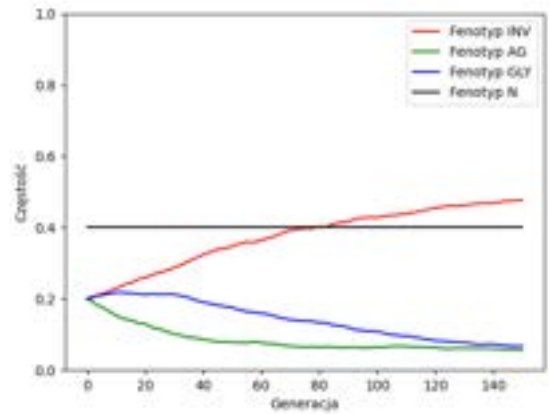
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.

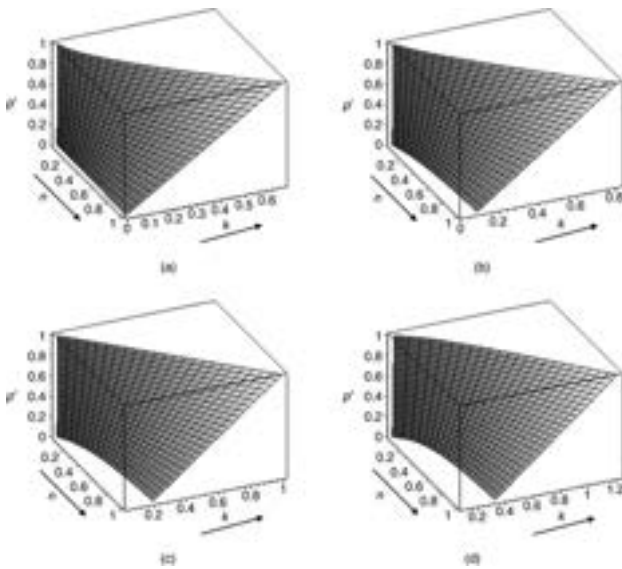


(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

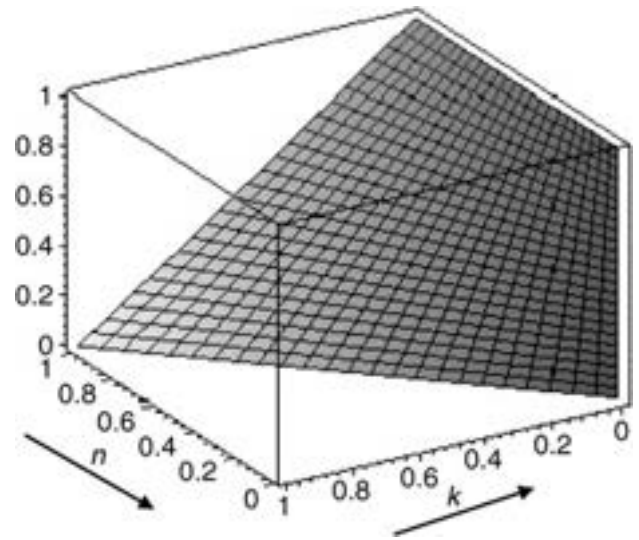


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek A.21: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci naczyń krwionośnych.

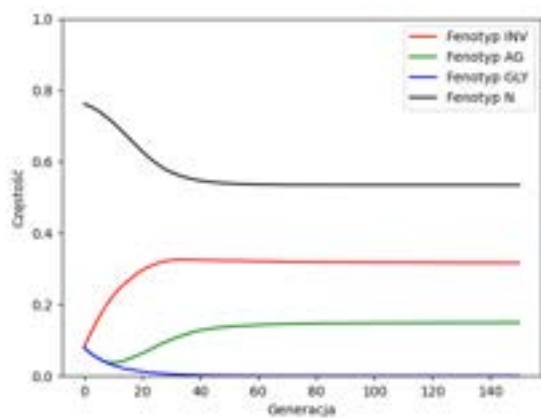


(a) Procentowa częstość występowania fenotypu AG (p') względem wartości zmiennych n i k , dla następujących wartości kosztu mobilności c : a) 0; b) 0.25; c) 0.50; d) 0.75.

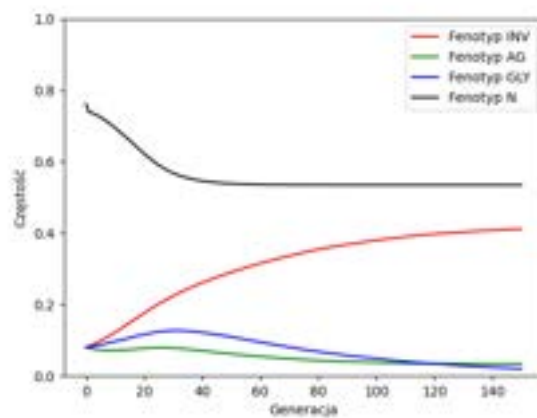


(b) Procentowa częstość występowania fenotypu INV (p') względem wartości zmiennych n i k .

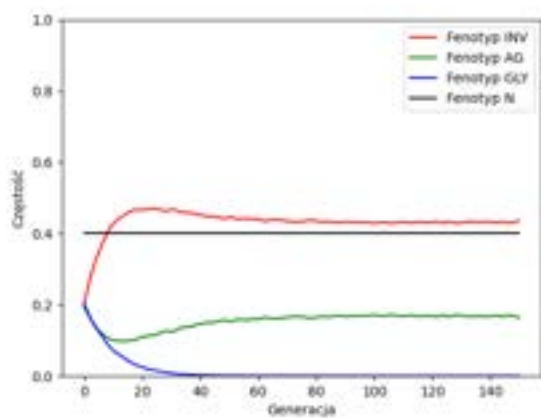
Rysunek A.22: Wyniki otrzymane przez Basantę *et al.* [21] - za zgodą autora.



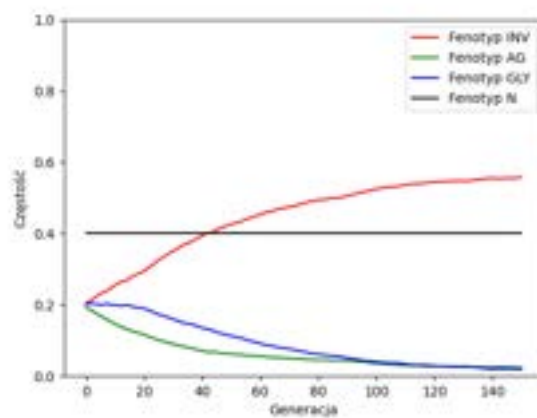
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



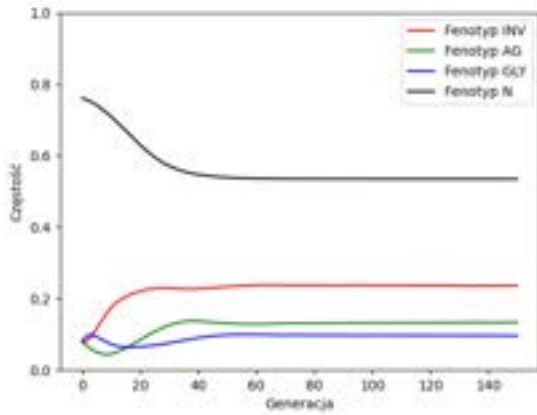
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



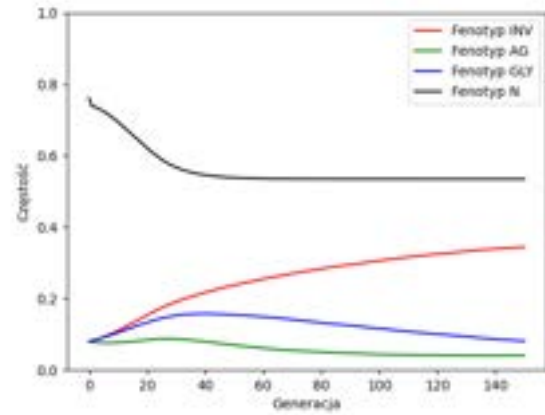
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



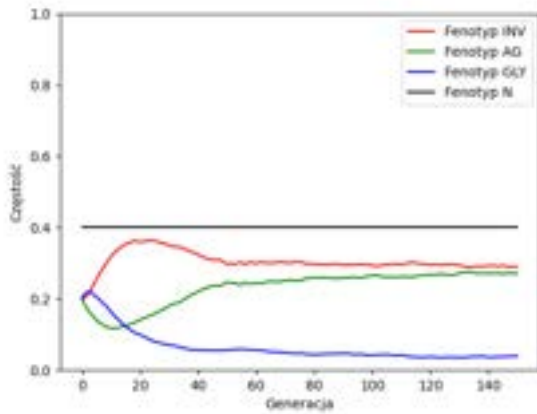
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



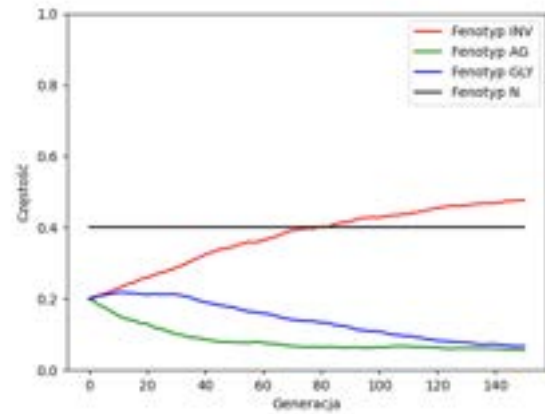
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



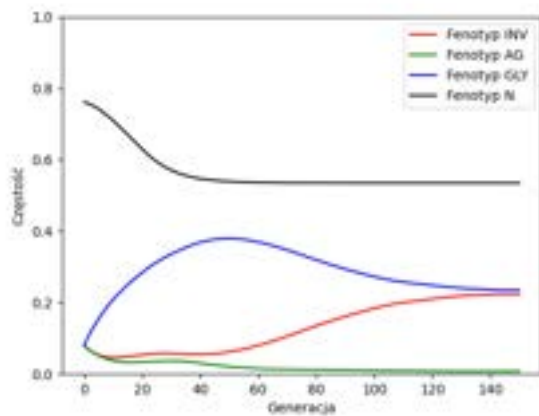
(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



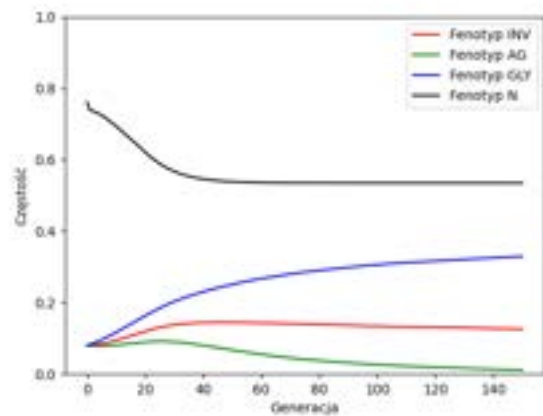
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



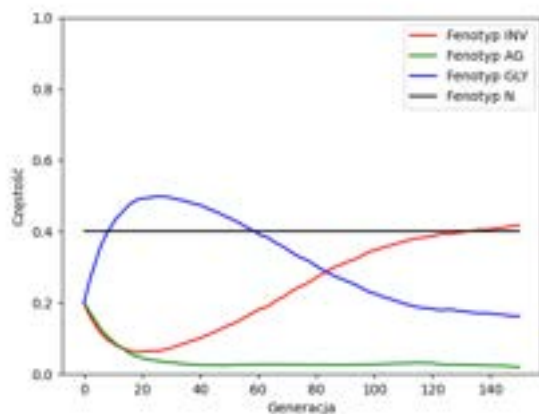
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



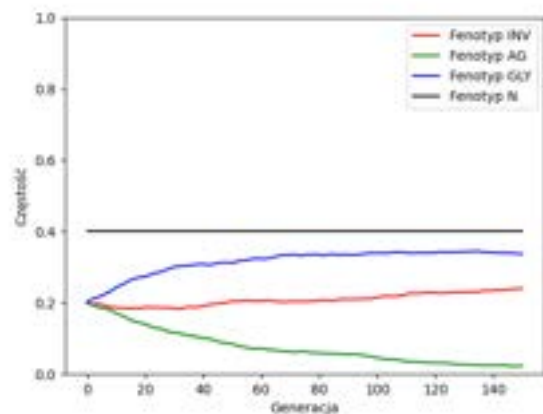
(i) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(j) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.

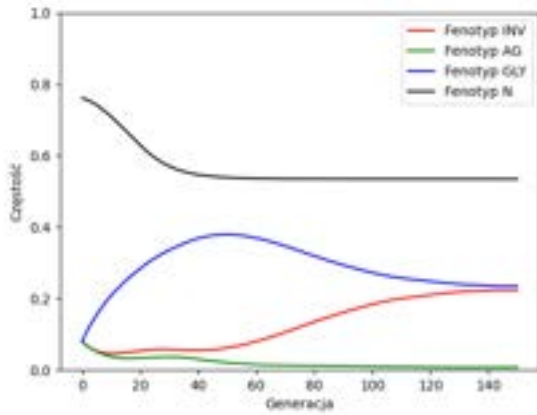


(k) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

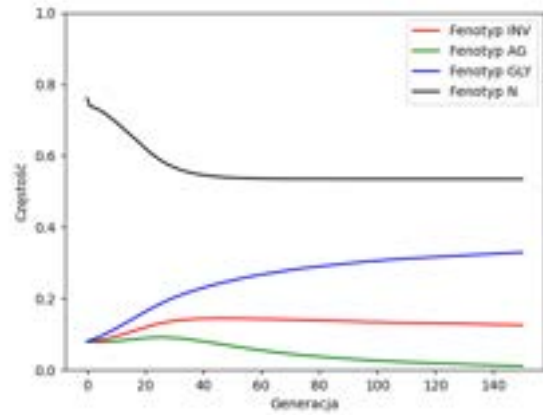


(l) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

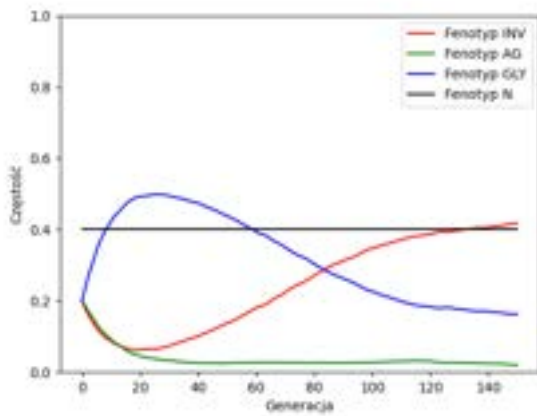
Rysunek A.23: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej z wynikami uzyskanymi przez Basantę *et al.*



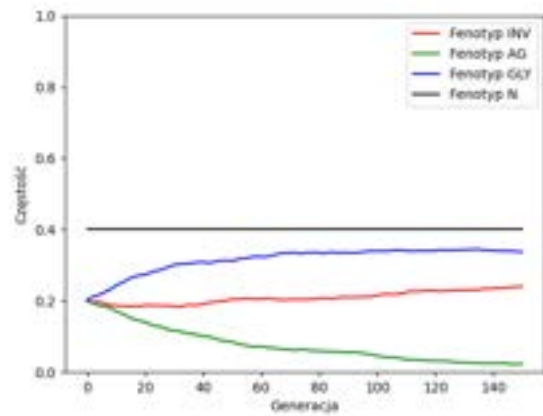
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



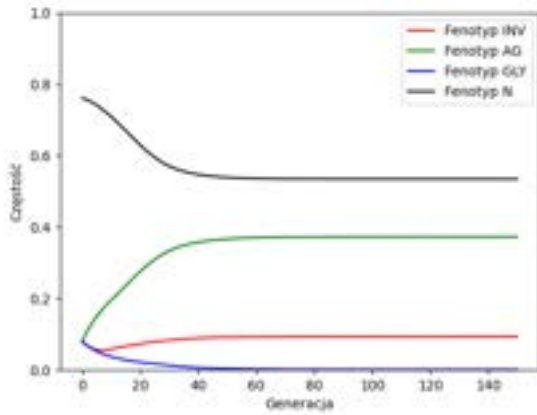
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



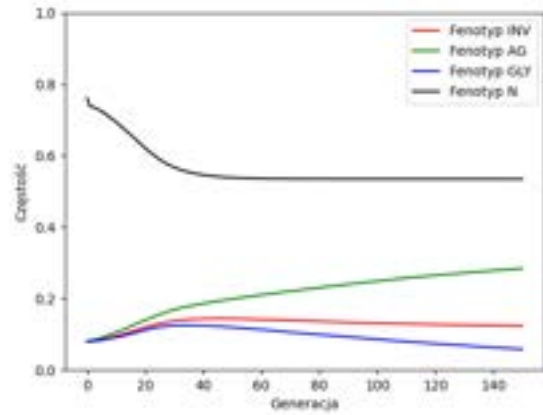
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



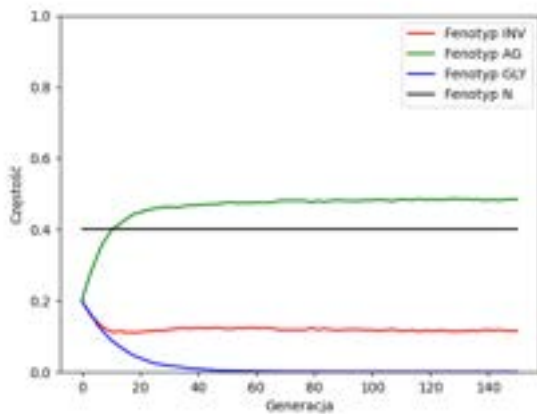
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



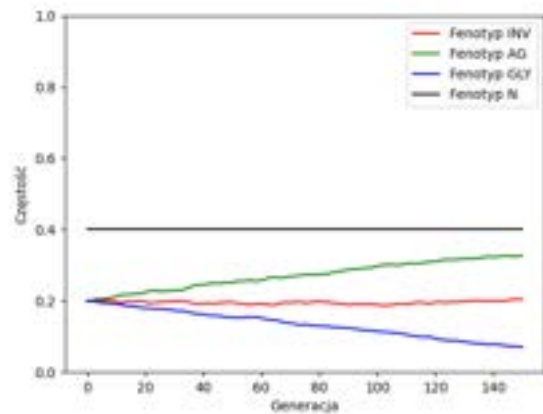
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.

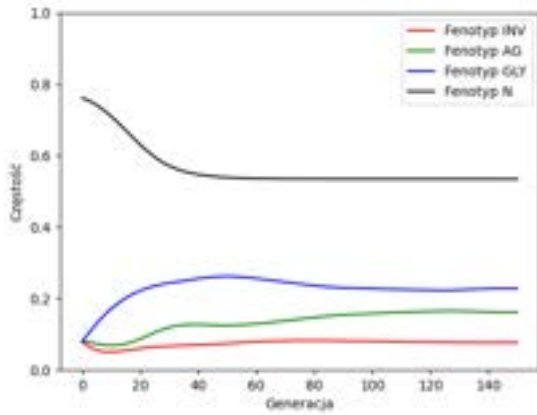


(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

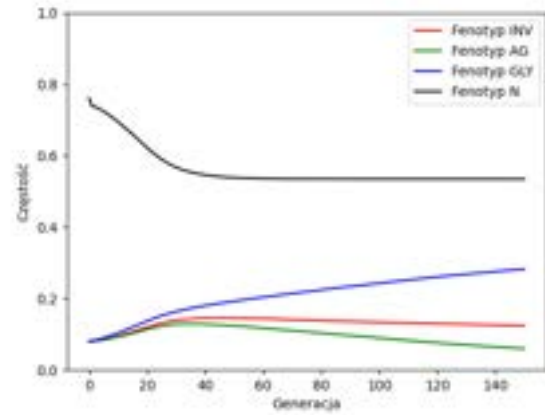


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

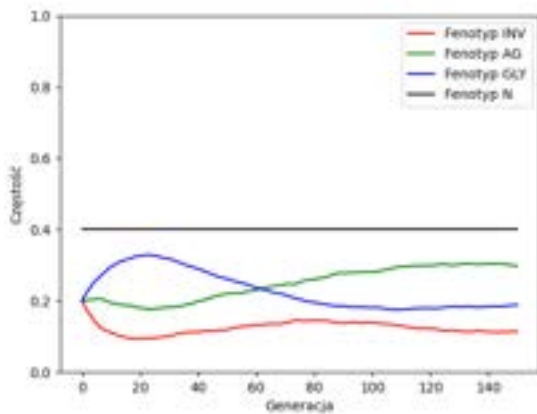
Rysunek A.24: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej z wynikami dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnego i siatki gry w postaci naczyń krwionośnego - dominujący fenotyp.



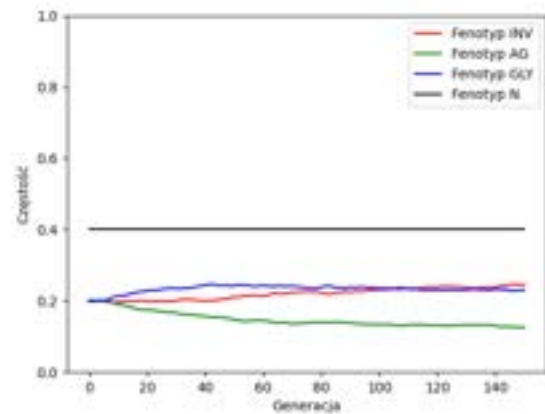
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry trójwymiarowej.

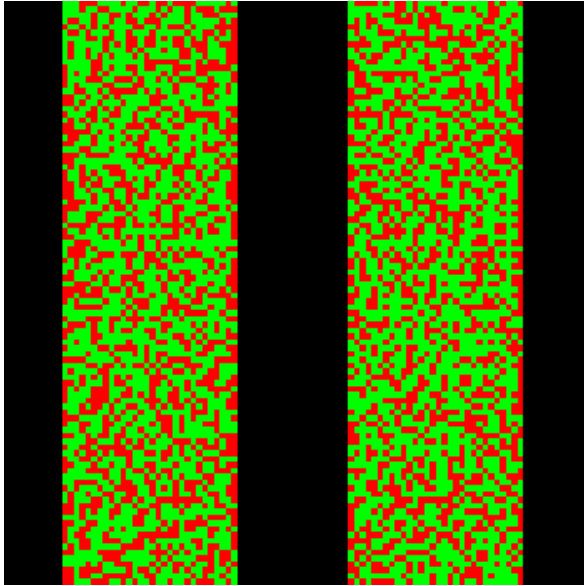


(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej.

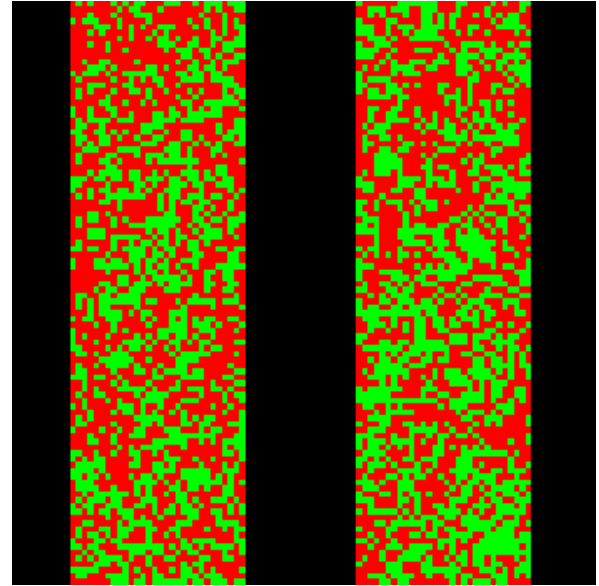


(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej.

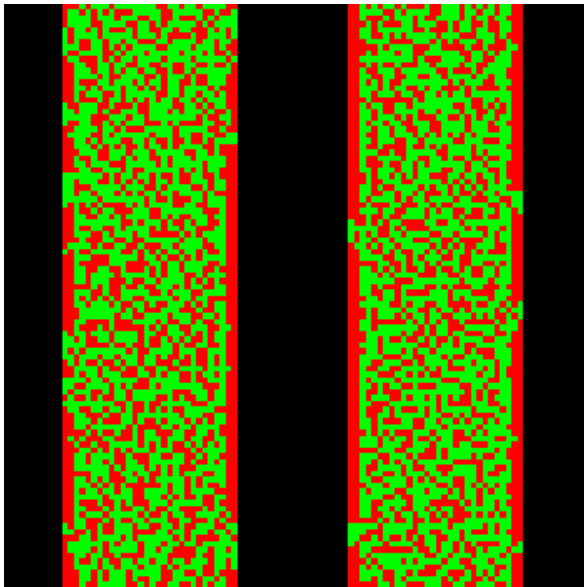
Rysunek A.25: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej - gra trój- i dwuwymiarowa.



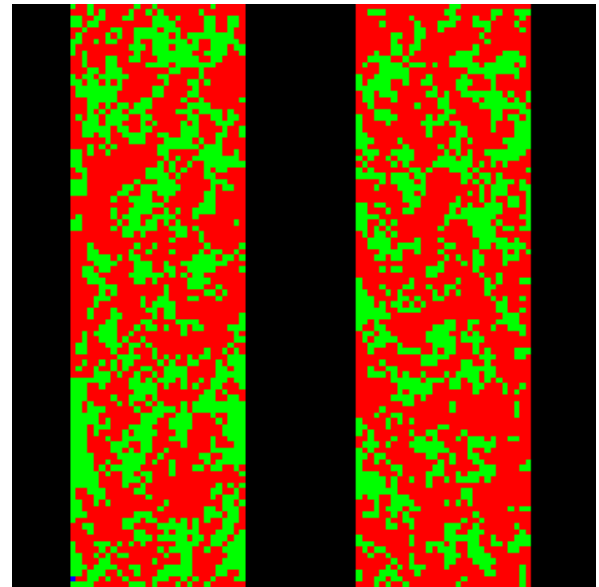
(a) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



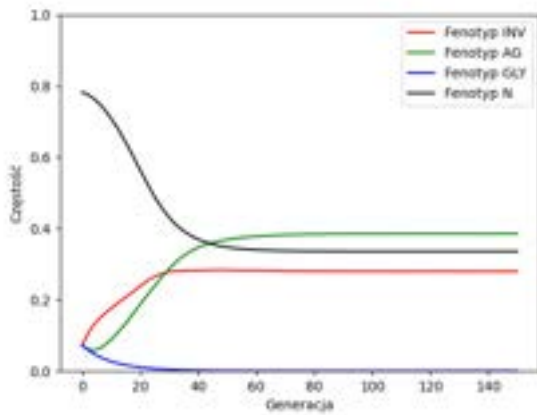
(c) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.



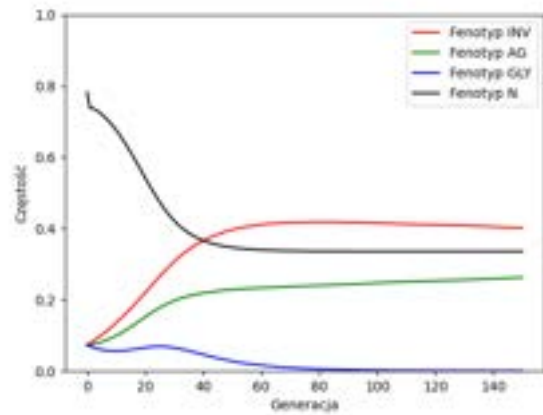
(d) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek A.26: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci naczyń krwionośnych - skupiska fenotypu INV.

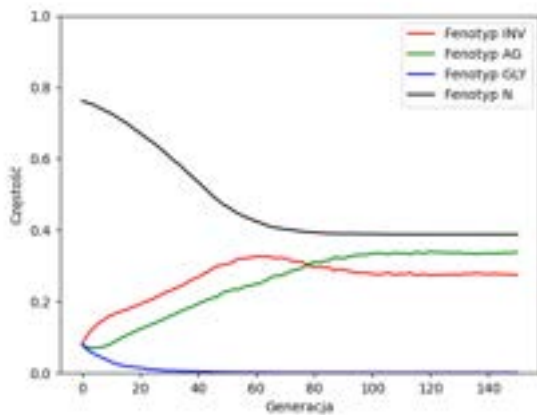
A.4 Wyniki dla modelu glejaka mózgu bez uwzględnienia naczyń krwionośnych - siatka gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych



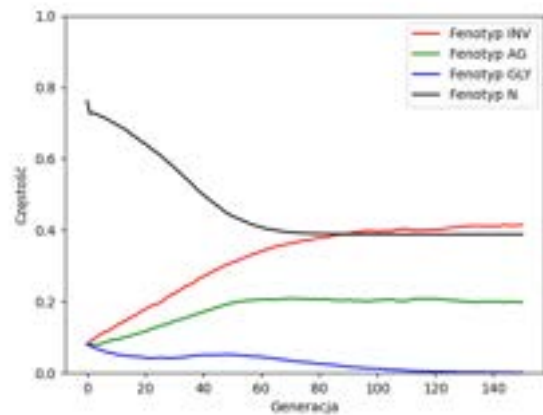
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



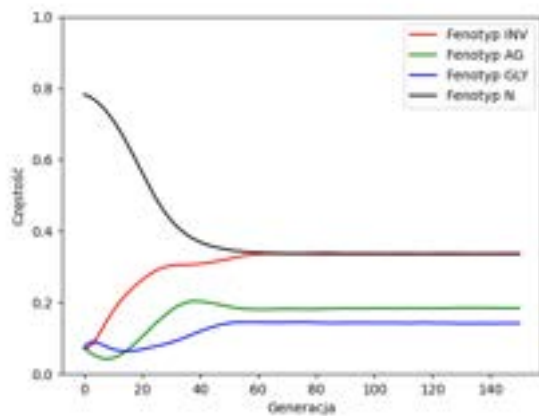
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



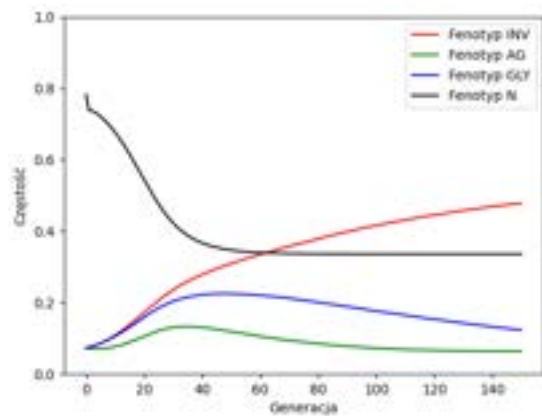
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



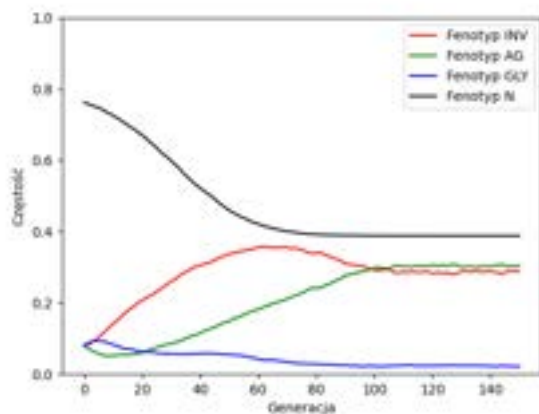
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



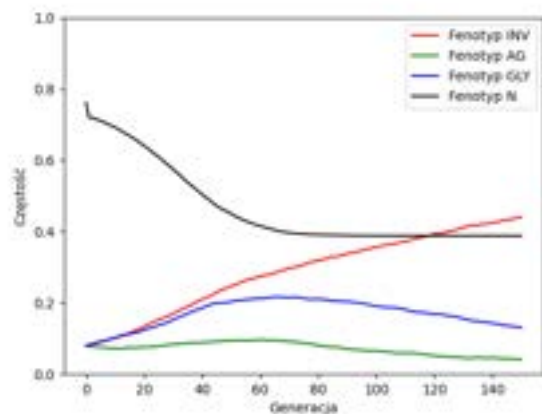
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.

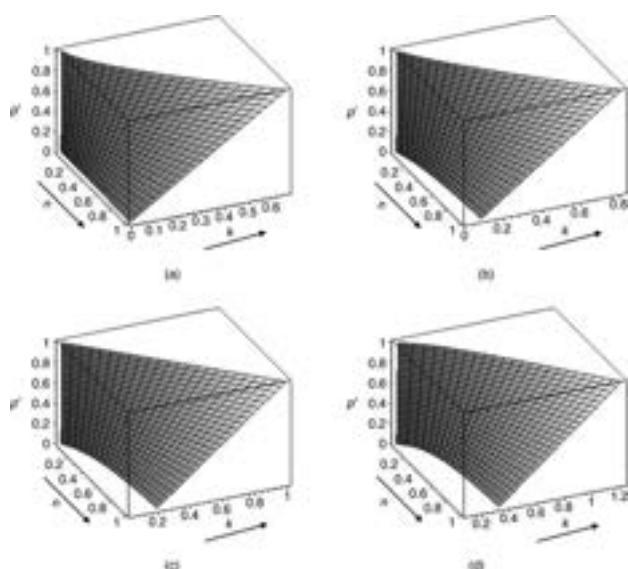


(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

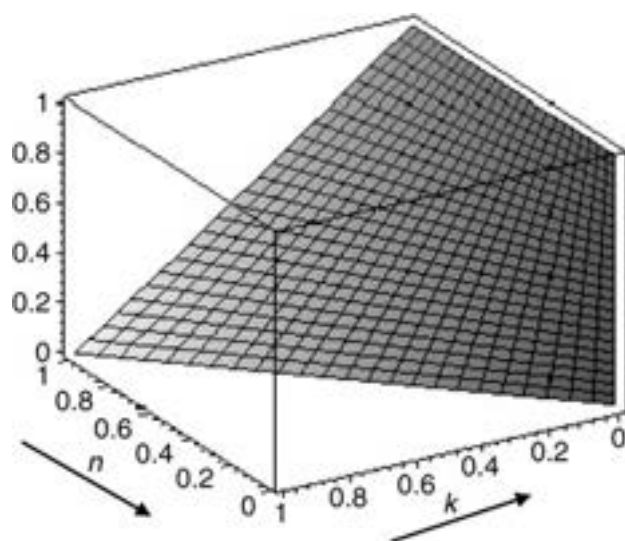


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek A.27: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych.

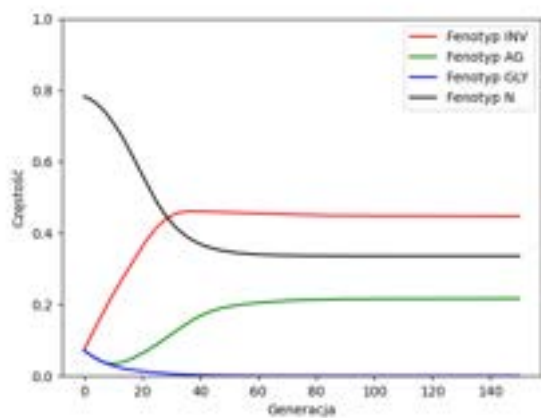


(a) Procentowa częstość występowania fenotypu AG (p') względem wartości zmiennych n i k , dla następujących wartości kosztu mobilności c : a) 0; b) 0.25; c) 0.50; d) 0.75.

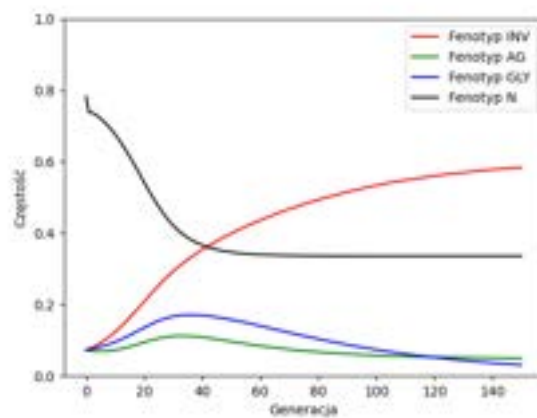


(b) Procentowa częstość występowania fenotypu INV (p') względem wartości zmiennych n i k .

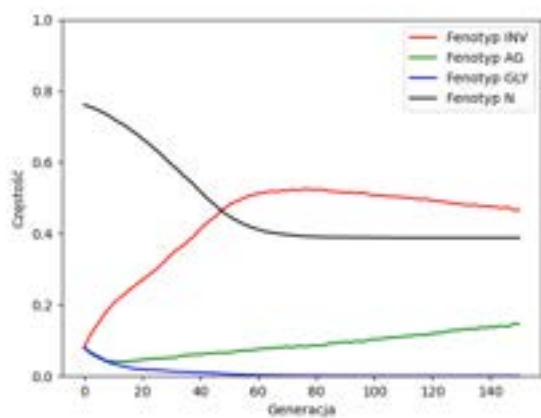
Rysunek A.28: Wyniki otrzymane przez Basantę *et al.* [21] - za zgodą autora.



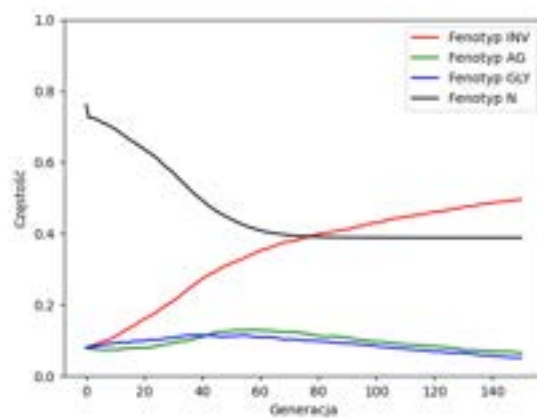
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



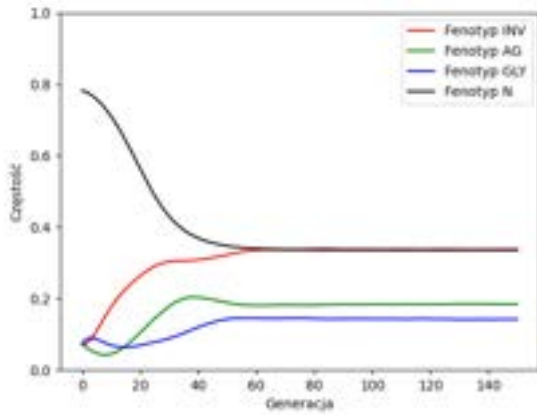
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



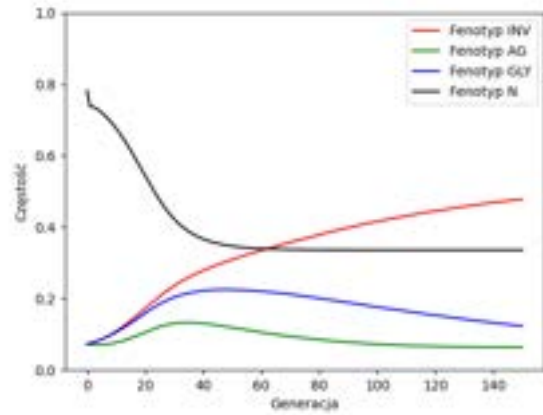
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



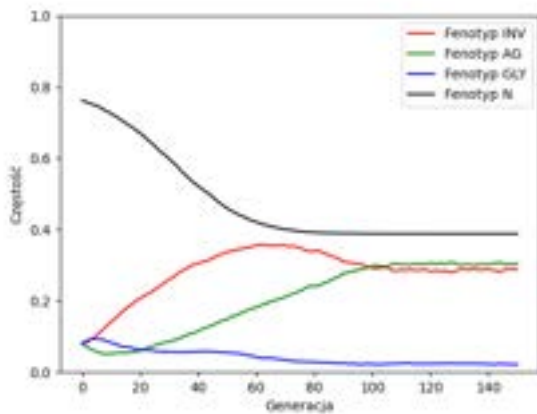
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.25$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



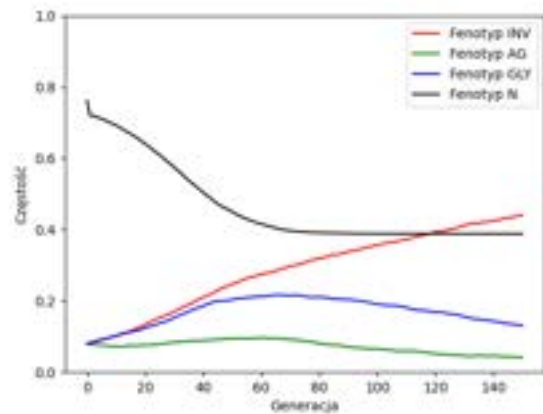
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



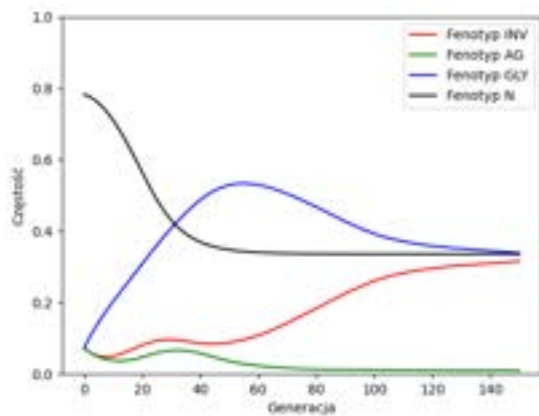
(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



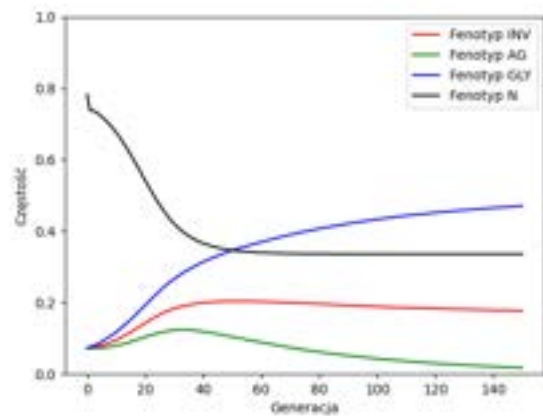
(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



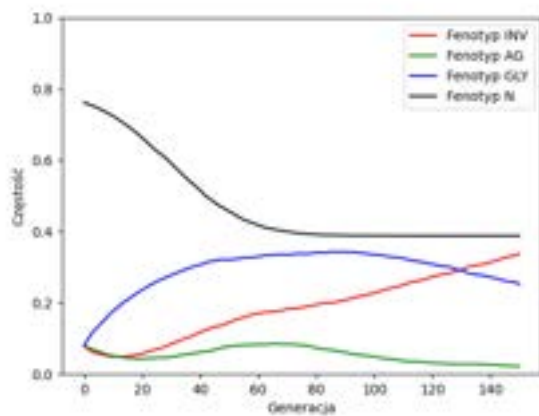
(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



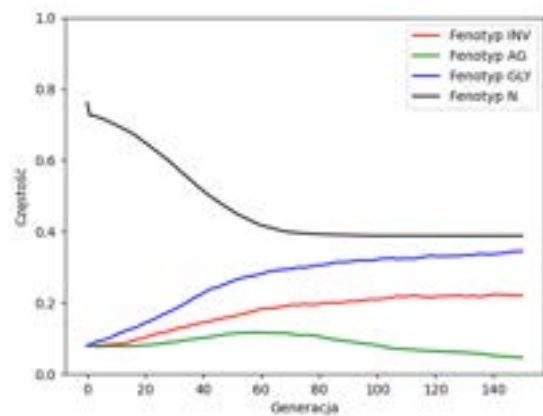
(i) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



(j) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.

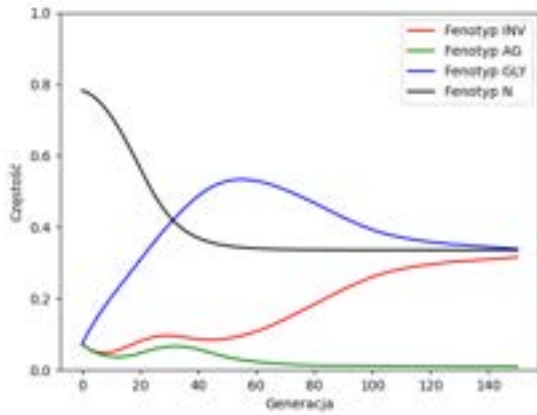


(k) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

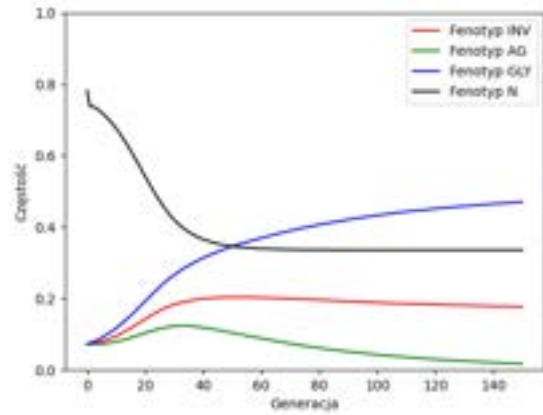


(l) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.

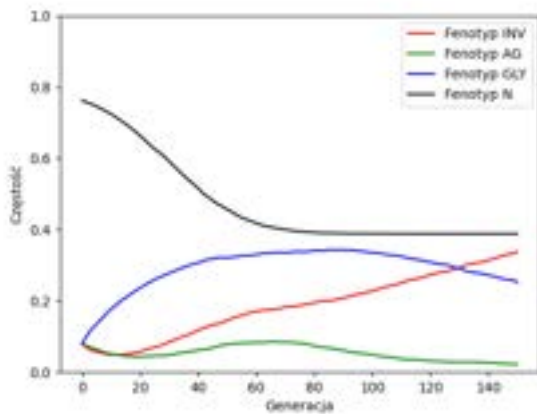
Rysunek A.29: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej z wynikami uzyskanymi przez Basantę *et al.*



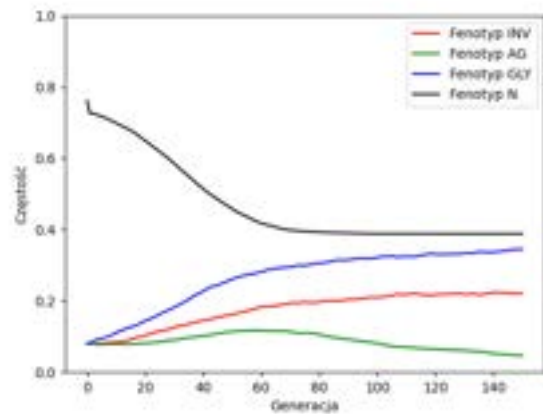
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



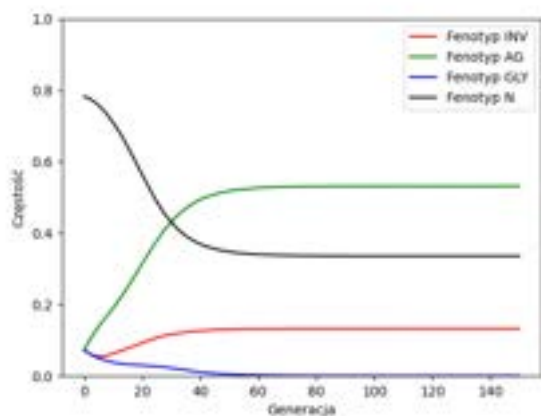
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry trójwymiarowej.



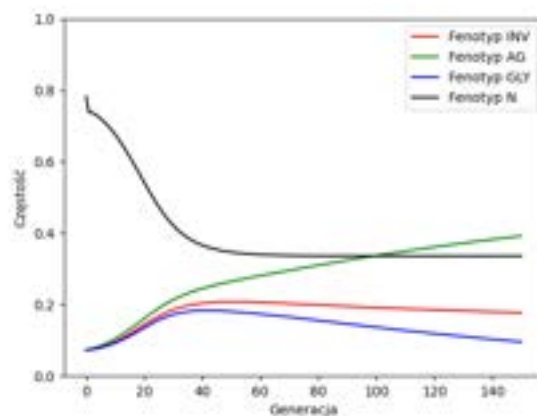
(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



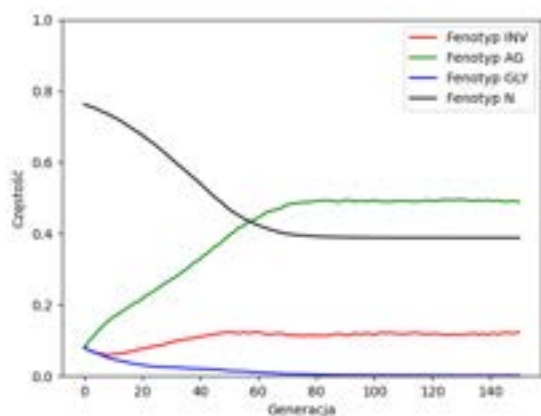
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.75$; symulacja gry dwuwymiarowej.



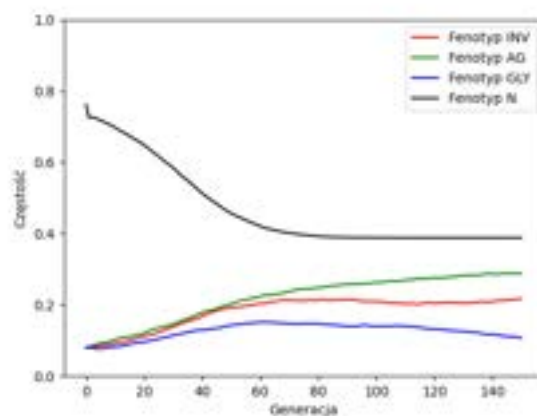
(e) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.

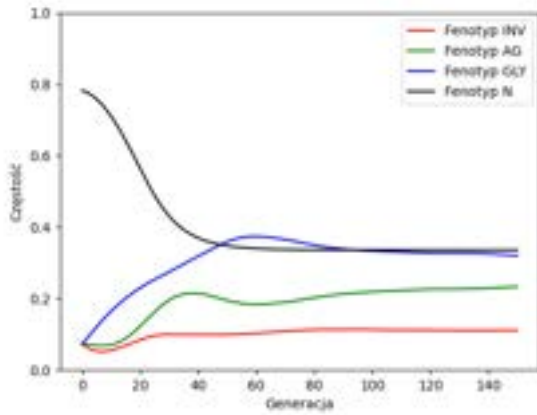


(g) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

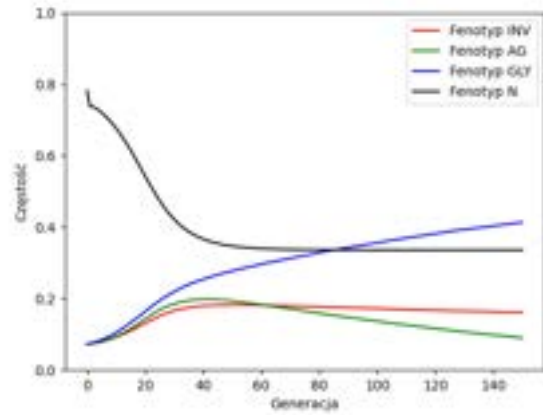


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

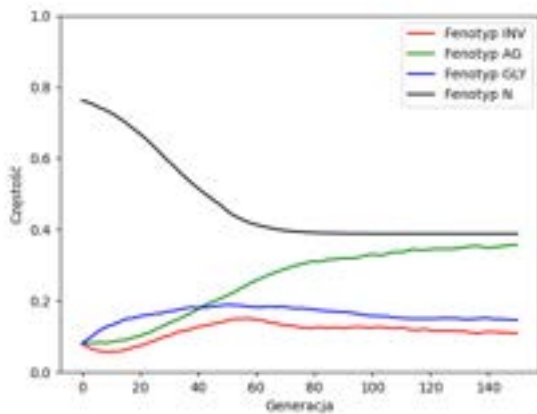
Rysunek A.30: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej z wynikami dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczynia krwionośnego i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - dominujący fenotyp.



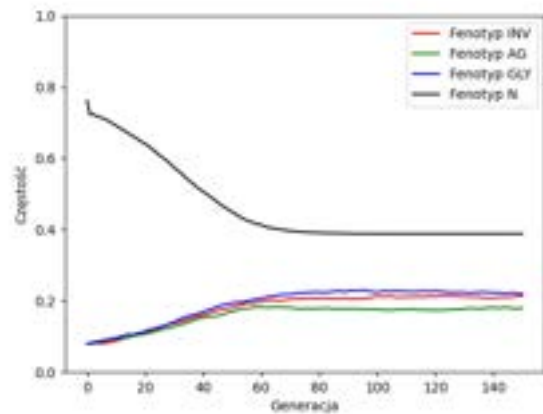
(a) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry trójwymiarowej.

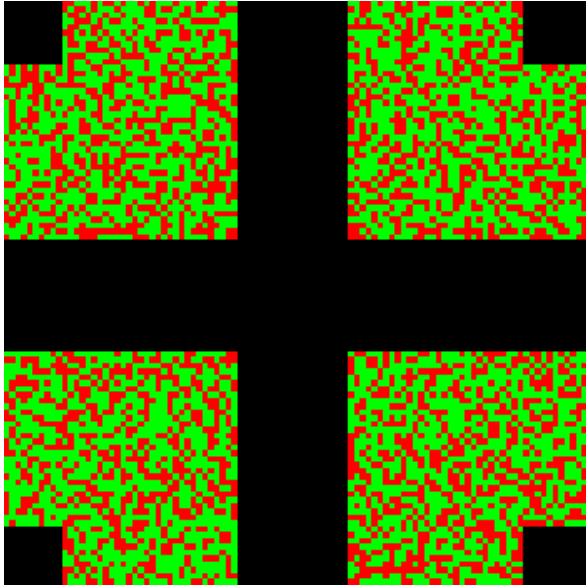


(c) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej.

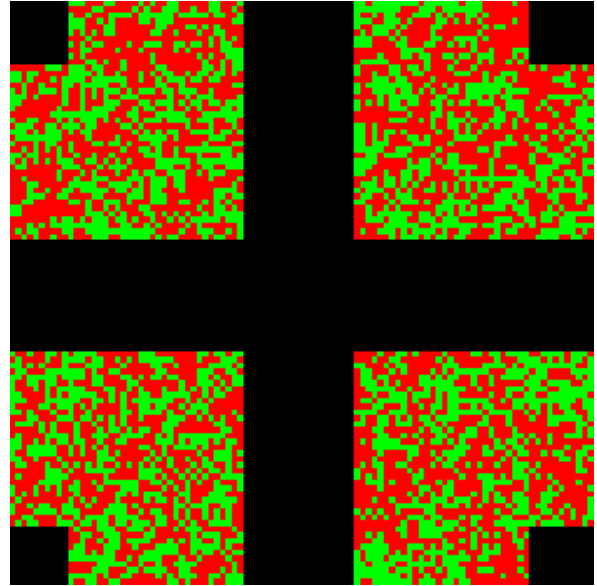


(d) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.75$, $k = 0.25$, $n = 0.50$; symulacja gry dwuwymiarowej.

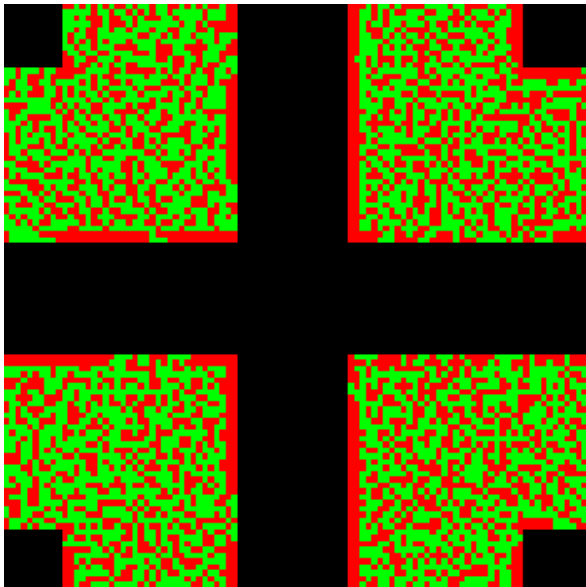
Rysunek A.31: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu głąjaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - gra trój- i dwuwymiarowa.



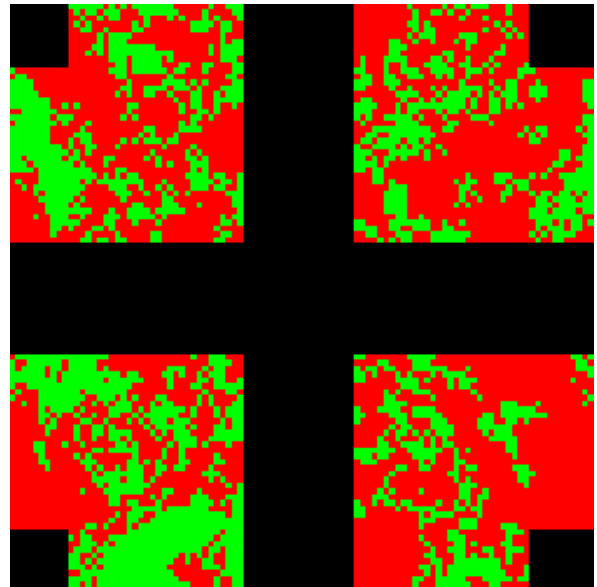
(a) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



(b) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry trójwymiarowej.



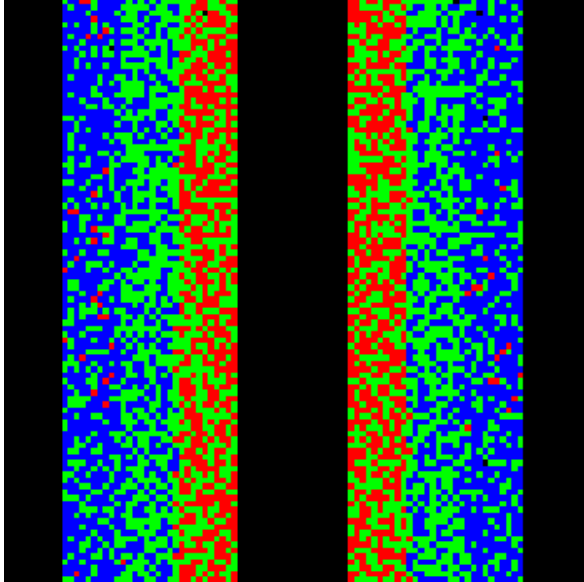
(c) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.



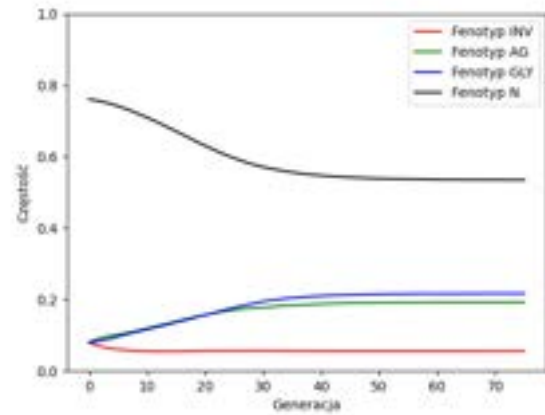
(d) Wynik przestrzenny dla 150 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: $c = 0.50$, $k = 0.75$, $n = 0.25$; symulacja gry dwuwymiarowej.

Rysunek A.32: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka bez uwzględnienia naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - skupiska fenotypu INV.

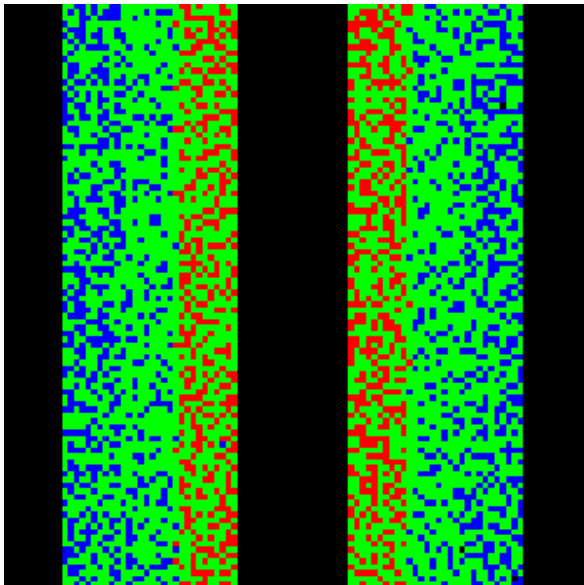
A.5 Wyniki dla modelu glejaka mózgu z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego - siatka gry w postaci naczyńia krwionośnego



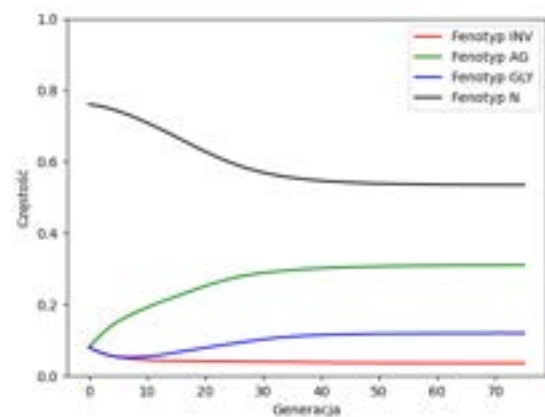
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



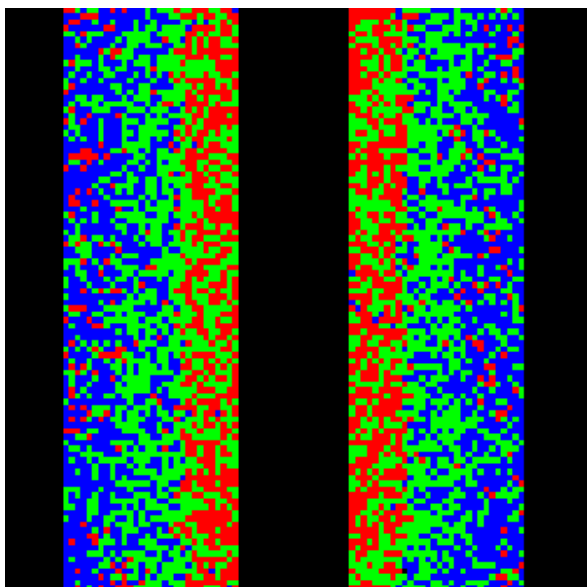
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



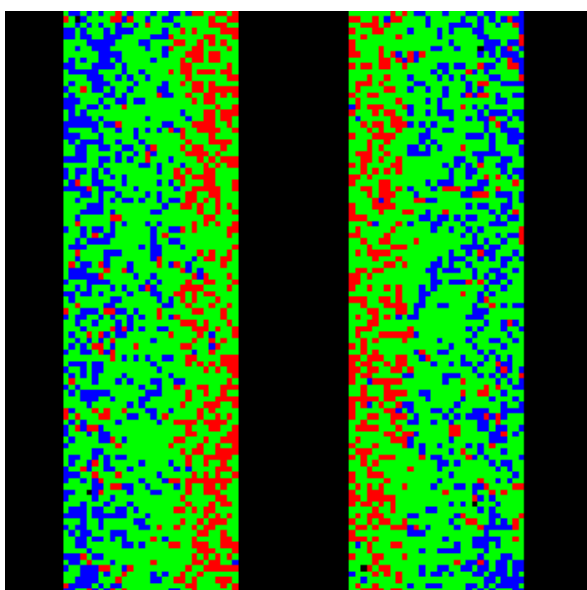
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



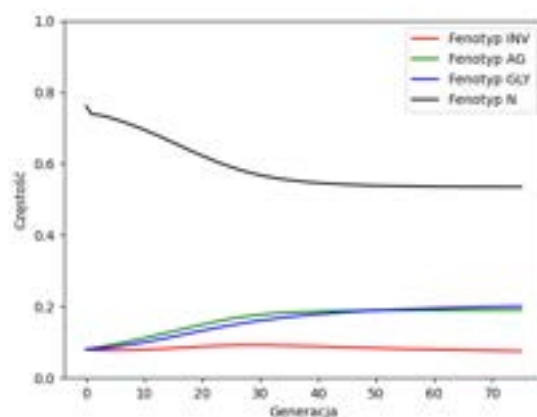
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



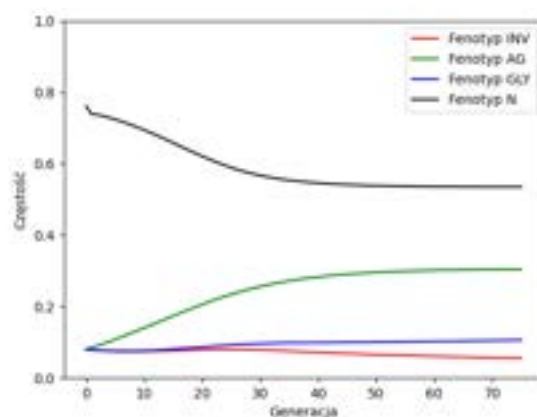
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

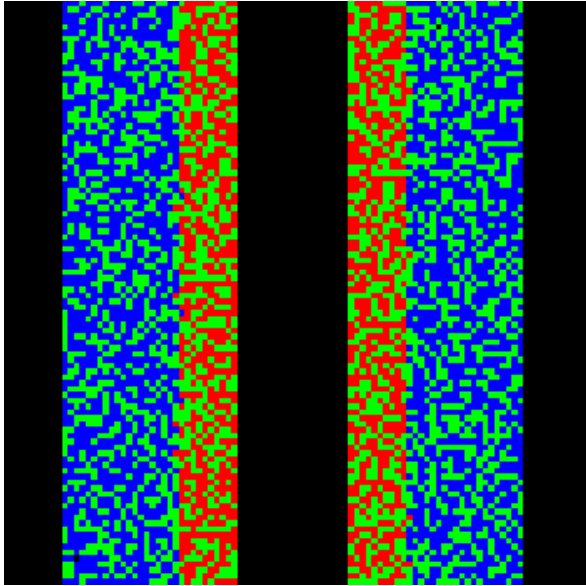


(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

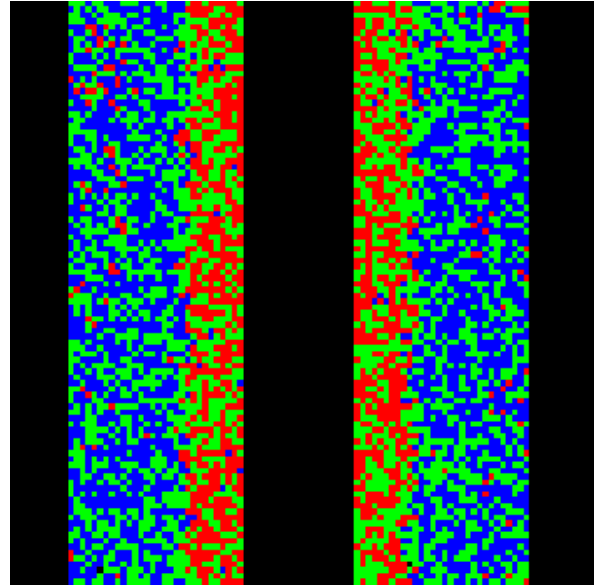


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

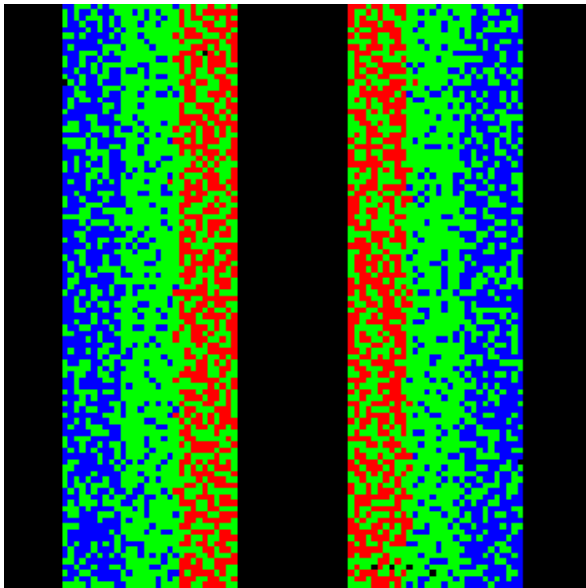
Rysunek A.33: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego i siatki gry w postaci naczyńia krwionośnego - symulacja trójwymiarowa.



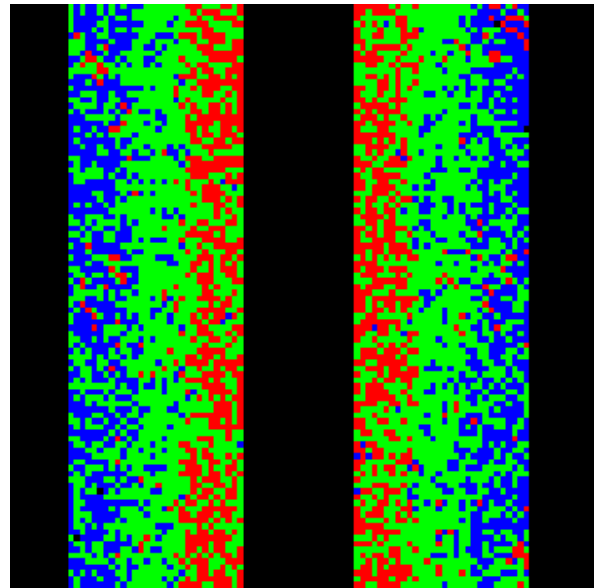
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



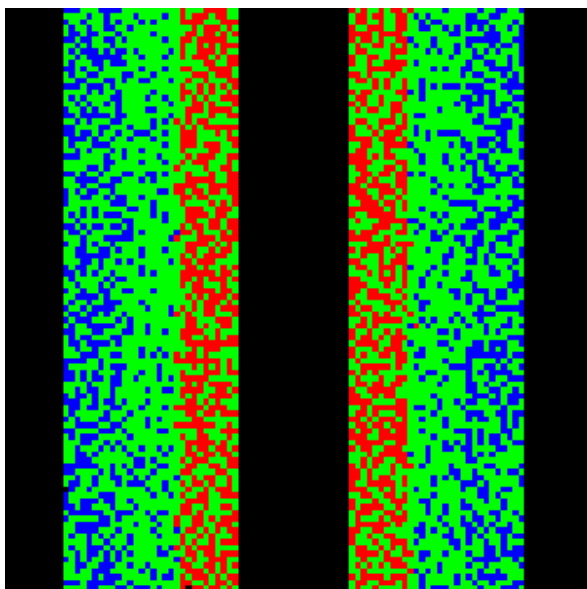
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



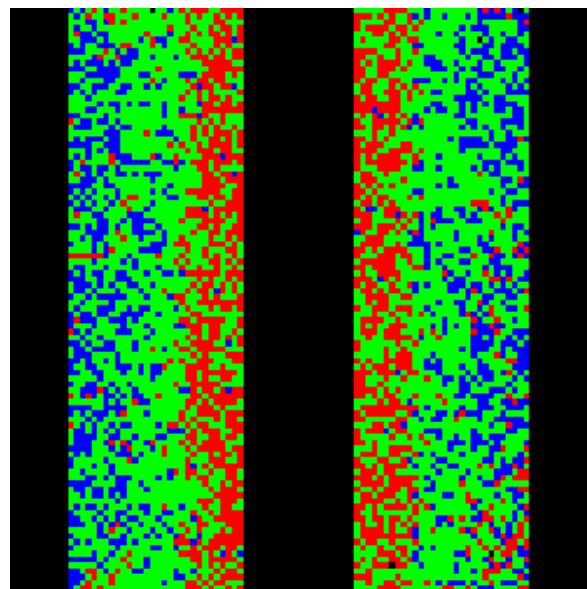
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



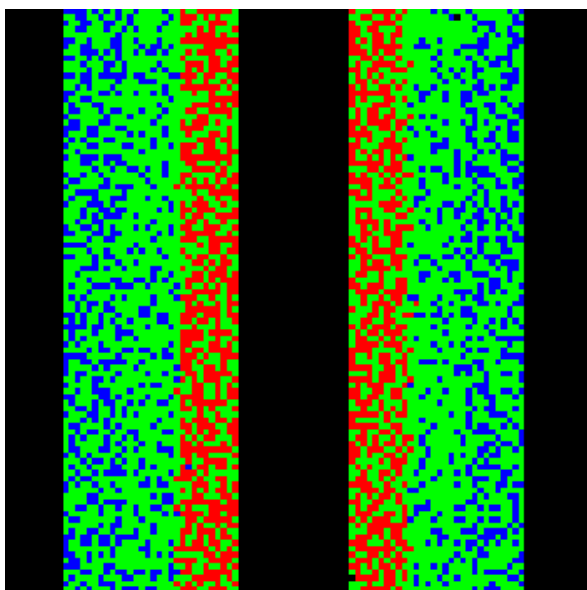
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



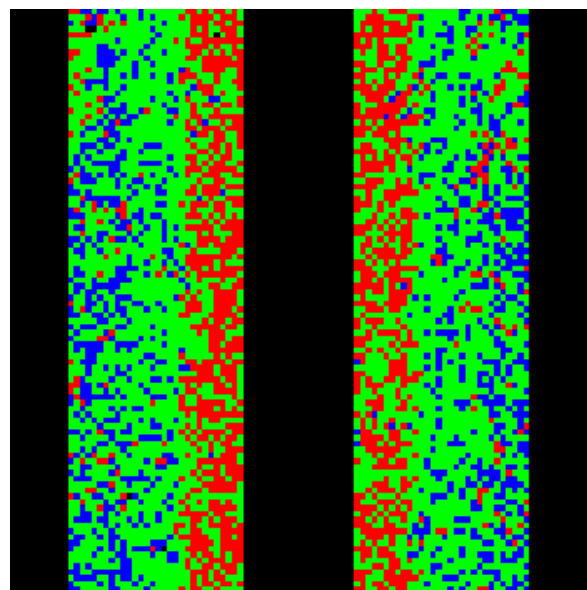
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.

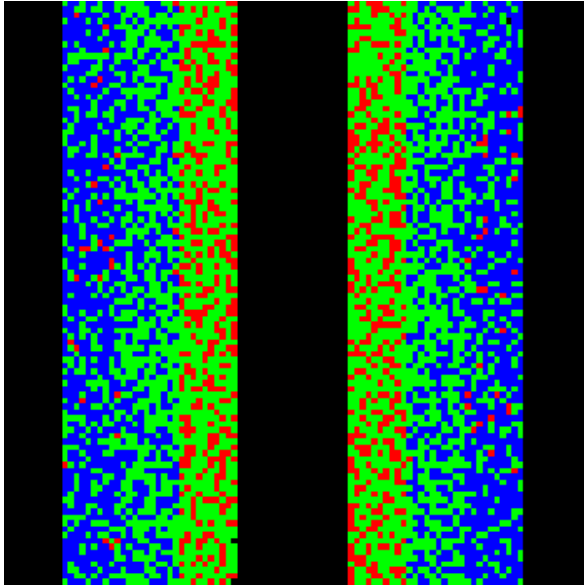


(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

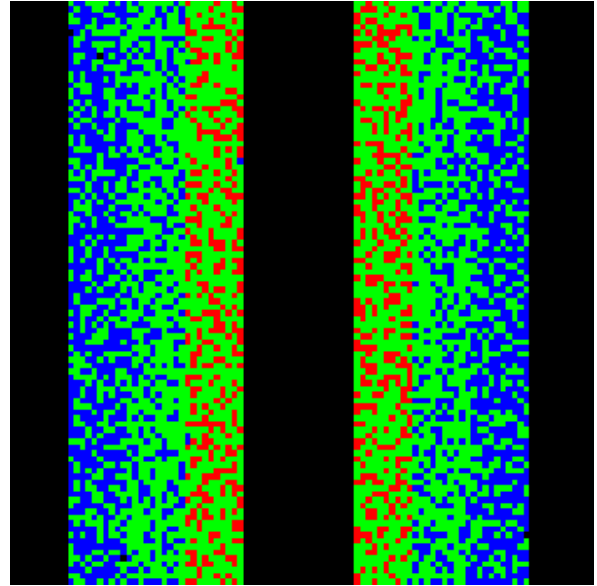


(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

Rysunek A.34: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu głąjaka z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego i siatki gry w postaci naczyńia krwionośnego - dominujący fenotyp i grubość zewnętrznego pierścienia.

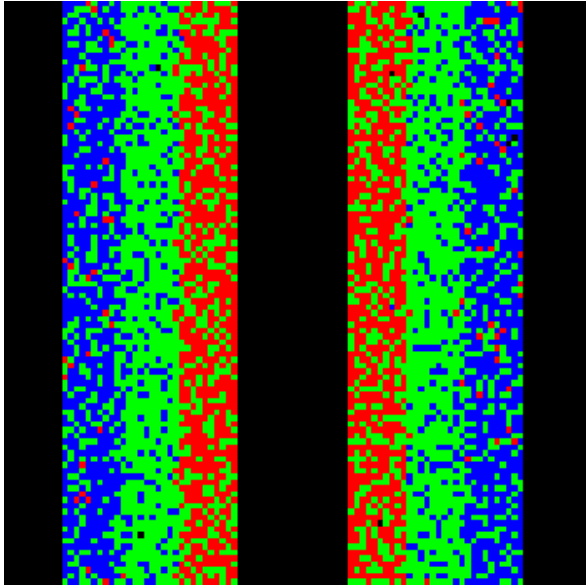


(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

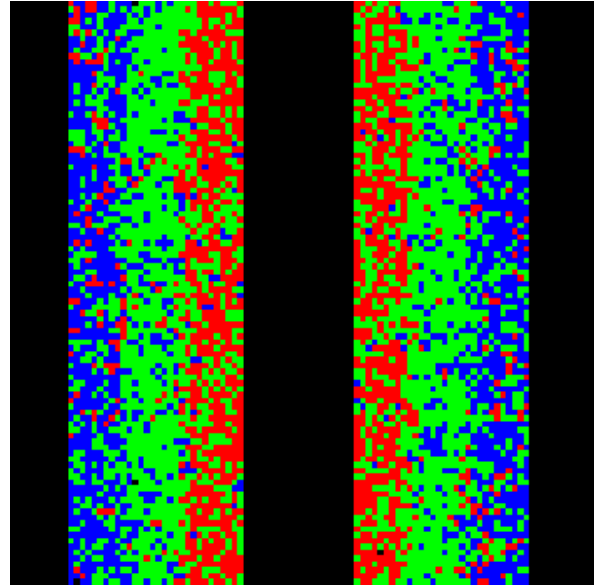


(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

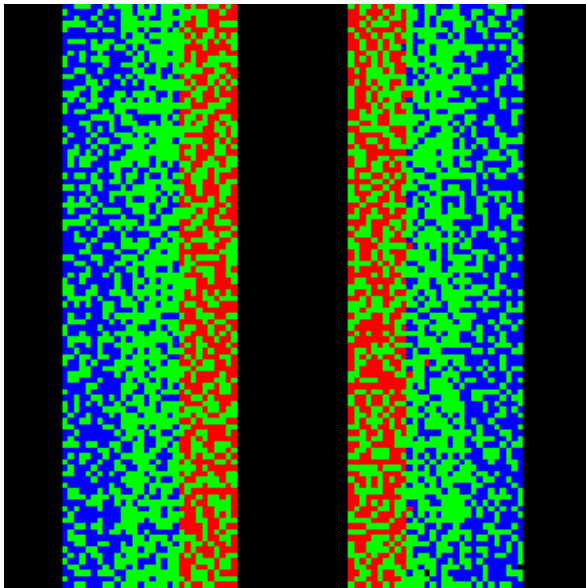
Rysunek A.35: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci naczyń krwionośnych - obecność pozostałości fenotypu INV poza strefą drugą.



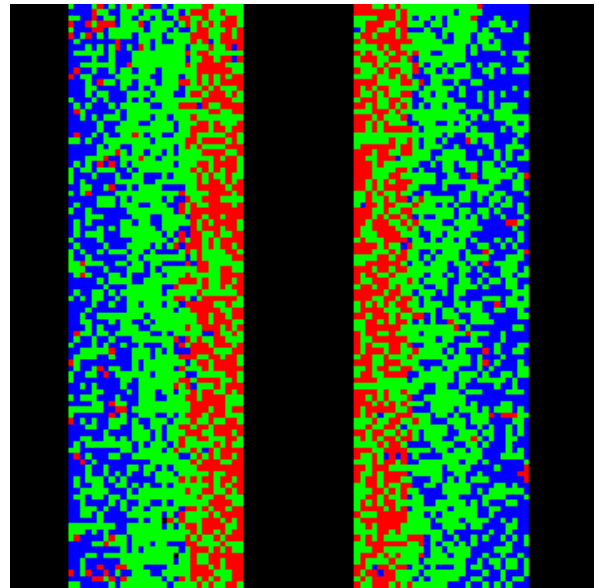
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



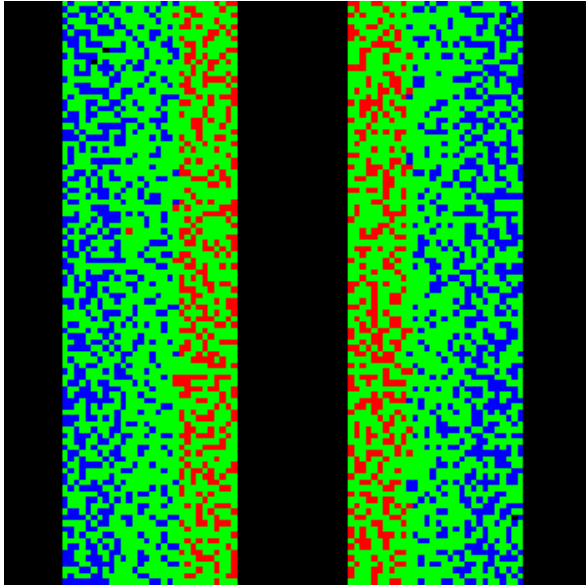
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



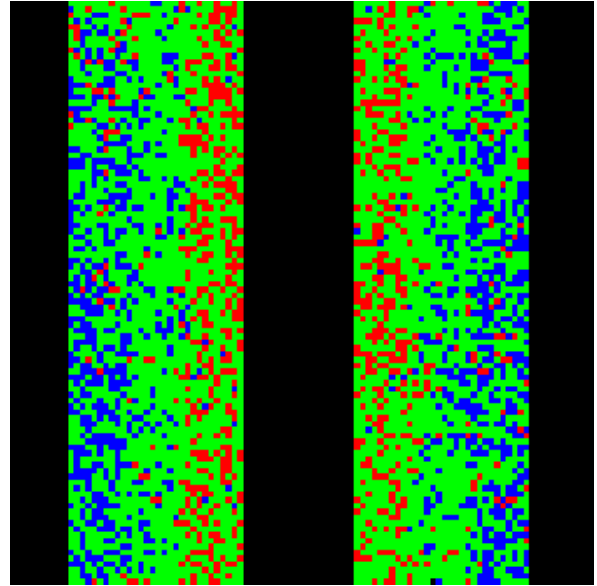
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



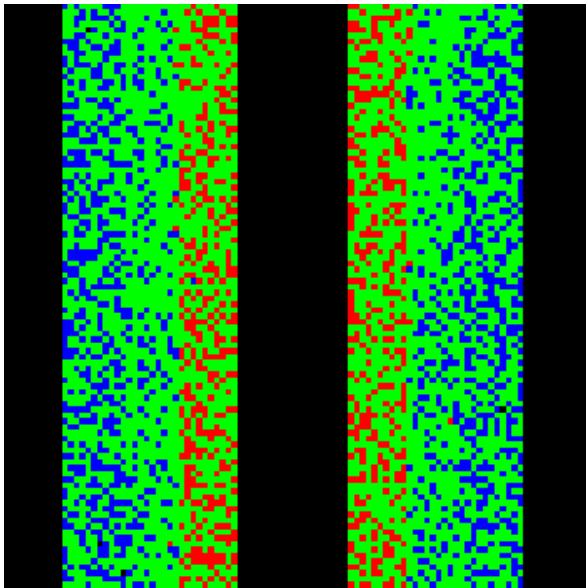
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



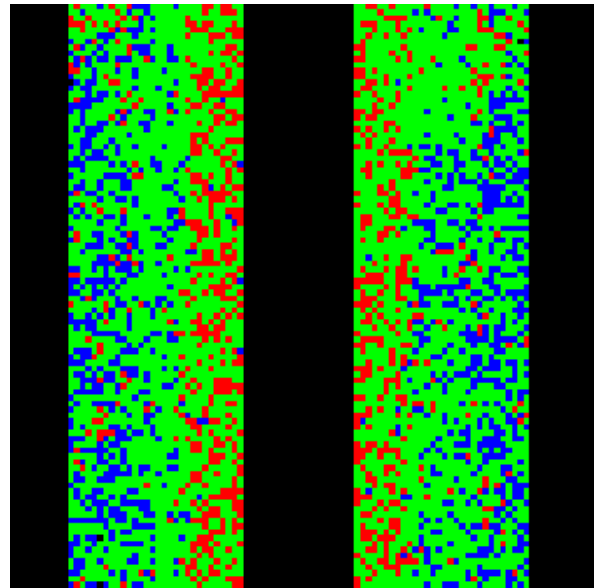
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(f) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



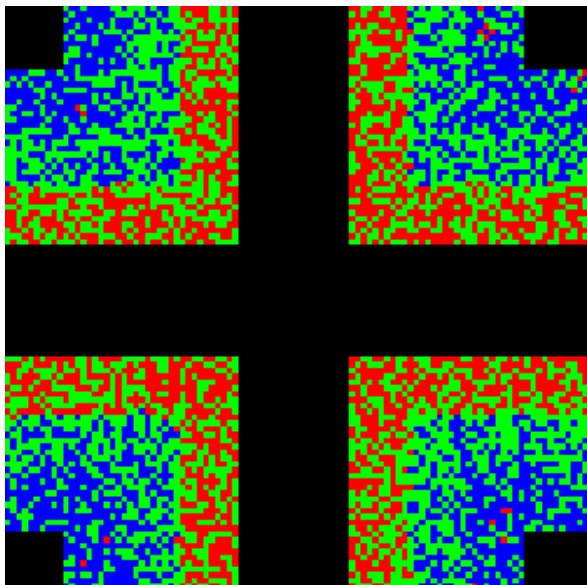
(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.



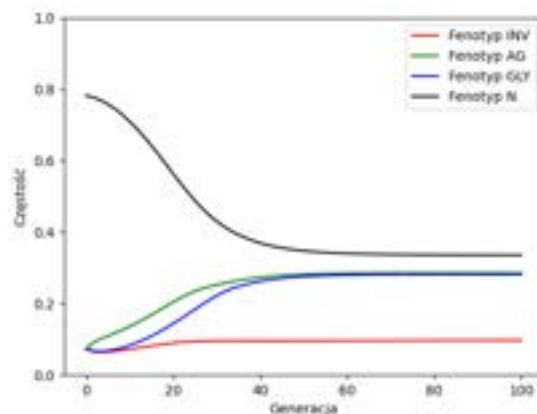
(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

Rysunek A.36: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyńia krwionośnego i siatki gry w postaci naczyńia krwionośnego - dominacja fenotypu INV w strefie drugiej.

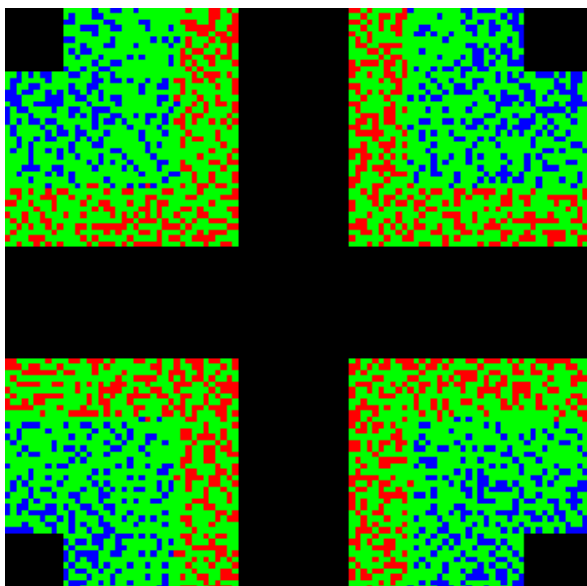
A.6 Wyniki dla modelu glejaka mózgu z uwzględnieniem naczyń krwionośnego - siatka gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych



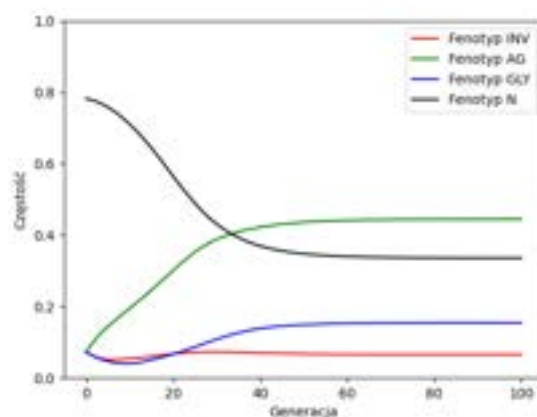
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



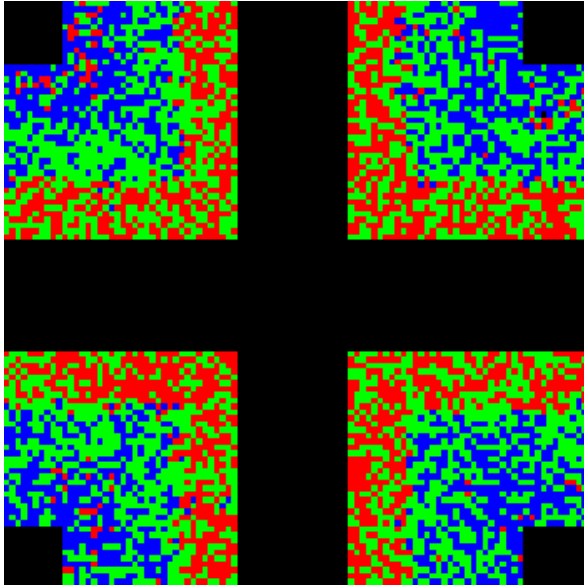
(b) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



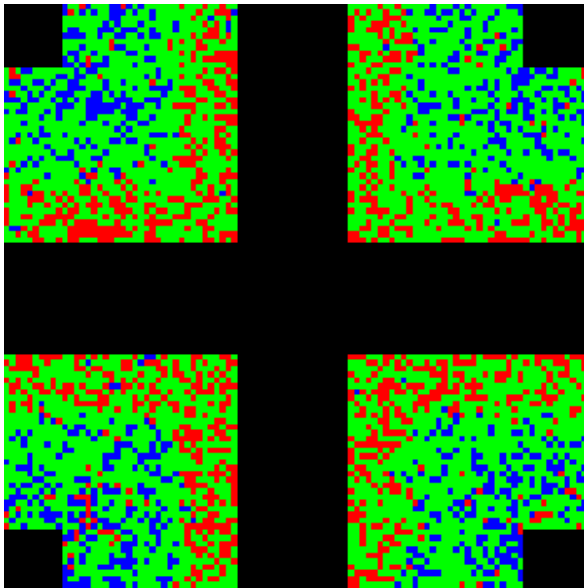
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



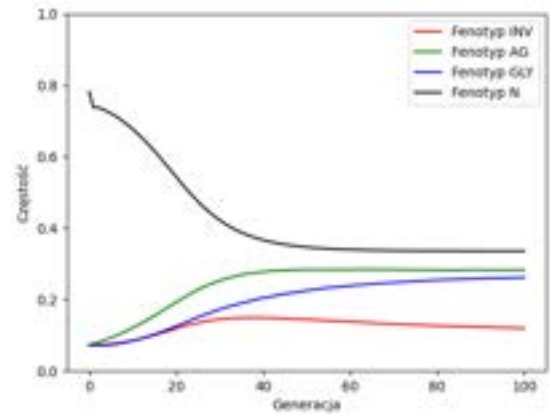
(d) Przebieg czasowy, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



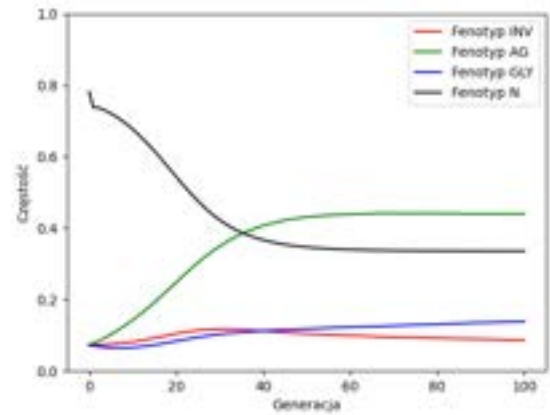
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

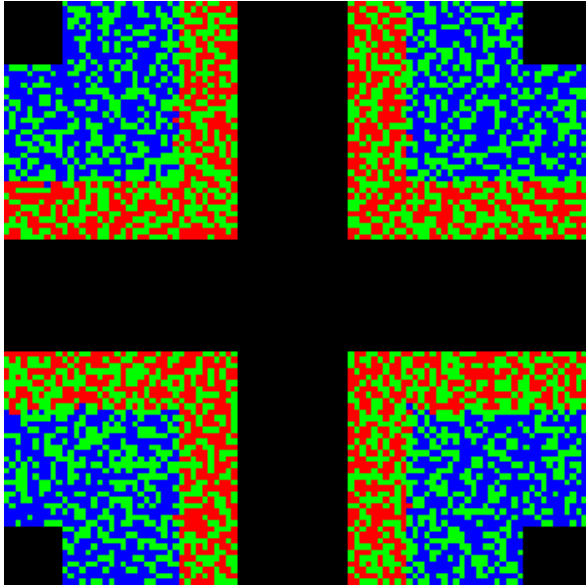


(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

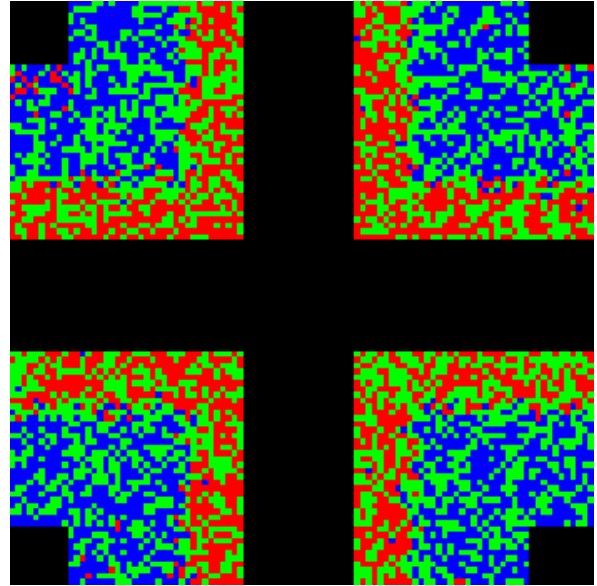


(h) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

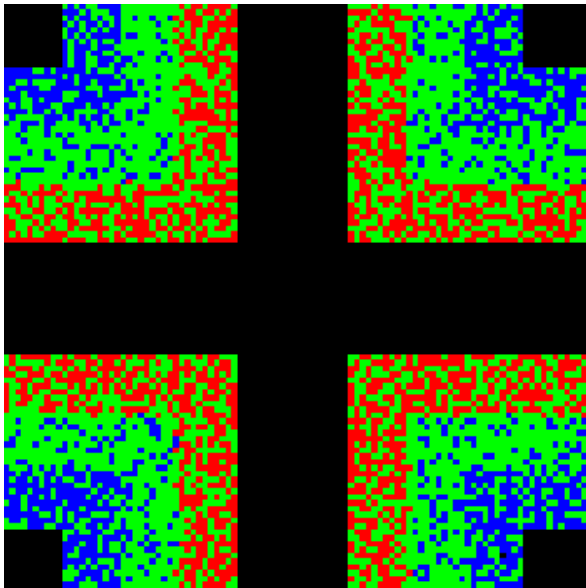
Rysunek A.37: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - symulacja trójwymiarowa.



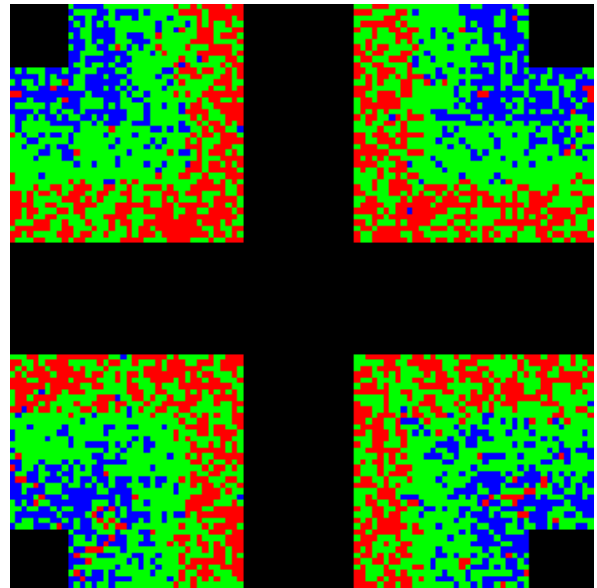
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



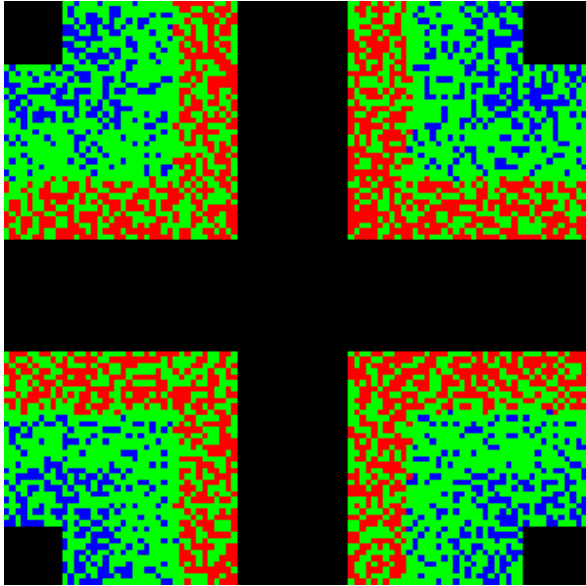
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=1-C=7-D=3-E=6-F=4-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



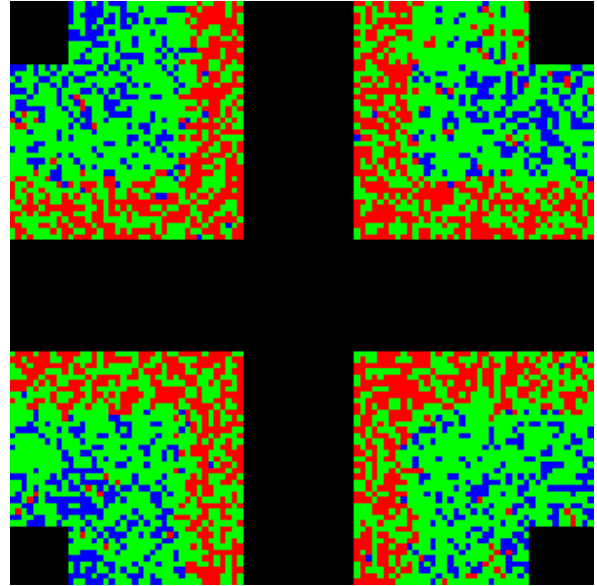
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



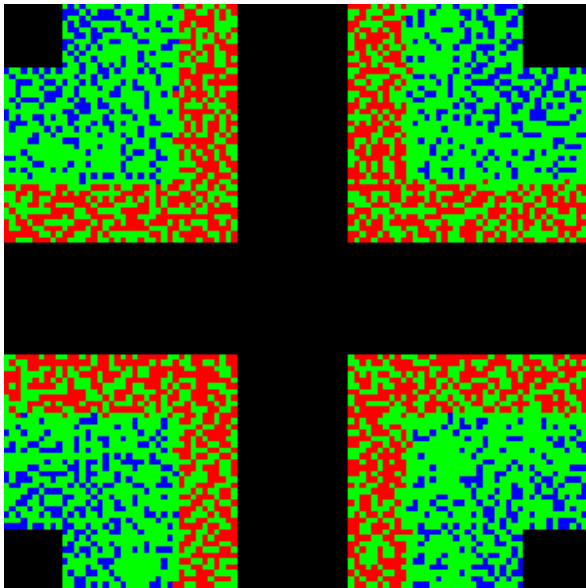
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



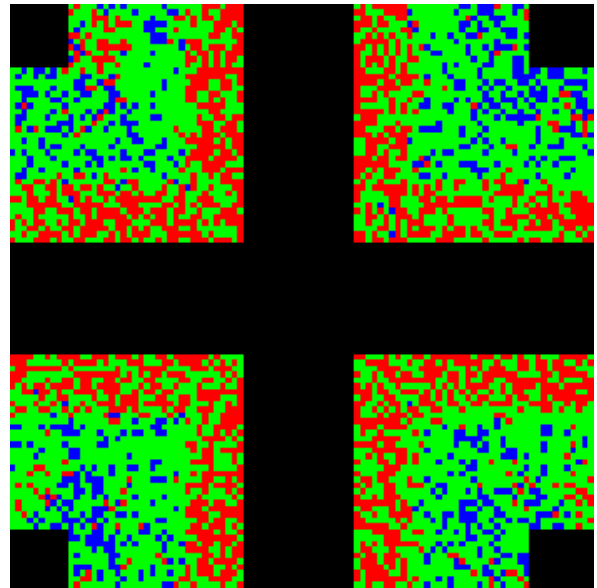
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(f) Przebieg czasowy, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.

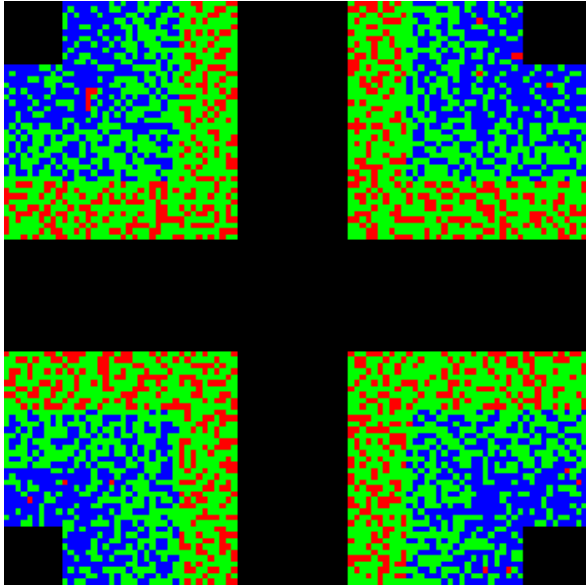


(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

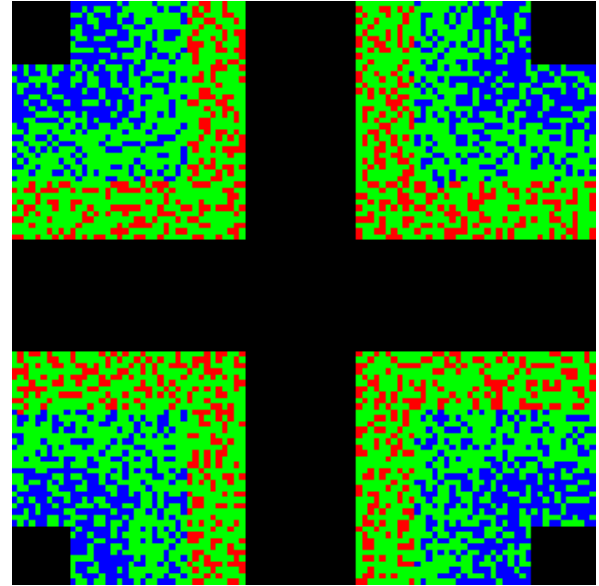


(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

Rysunek A.38: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczynia krwionośnego i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - dominujący fenotyp i grubość zewnętrznego pierścienia.

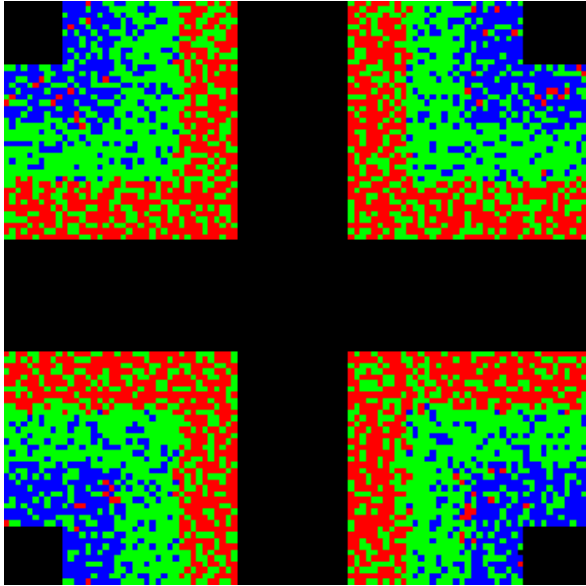


(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=4-E=6-F=3-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.

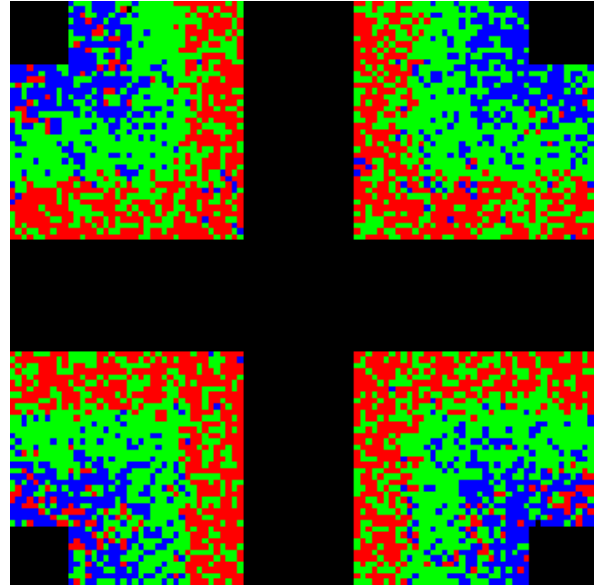


(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.

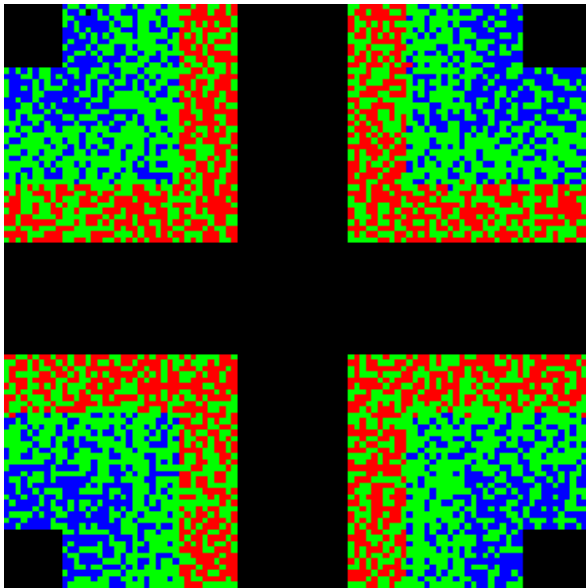
Rysunek A.39: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczyń krwionośnych i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - obecność pozostałości fenotypu INV poza strefą drugą.



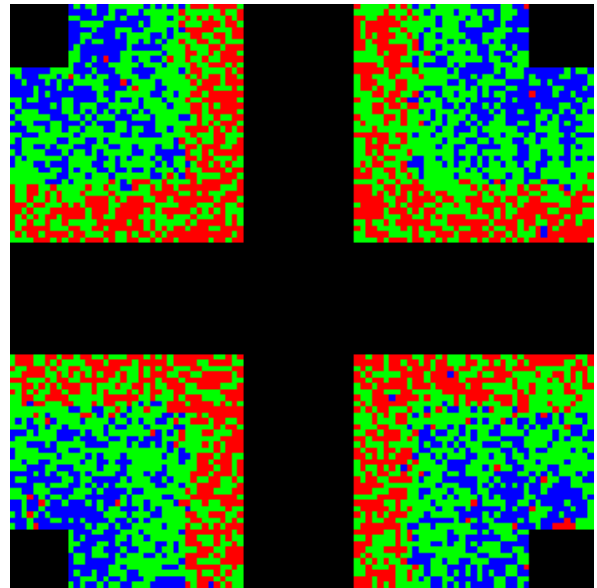
(a) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



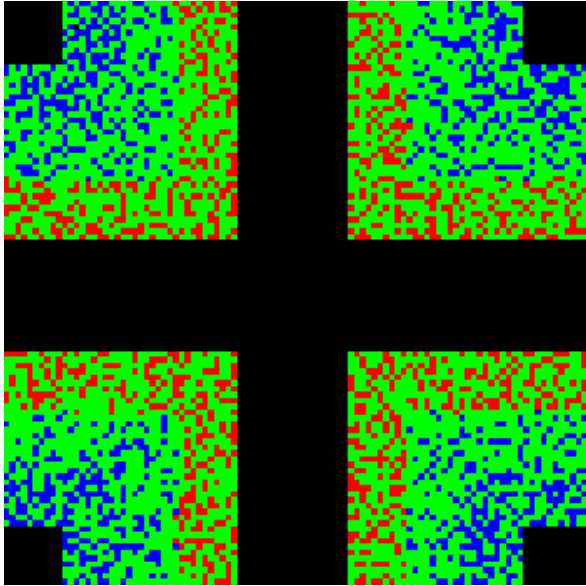
(b) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=2-D=7-E=0-F=3-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=5-B=1-C=4-D=3-E=7-F=6.



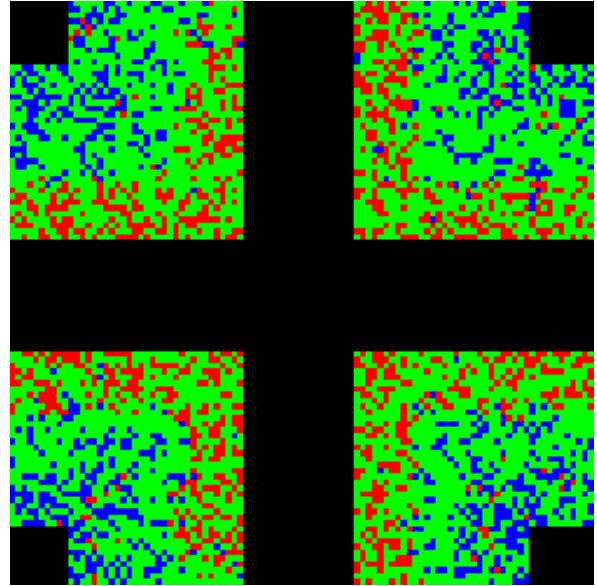
(c) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



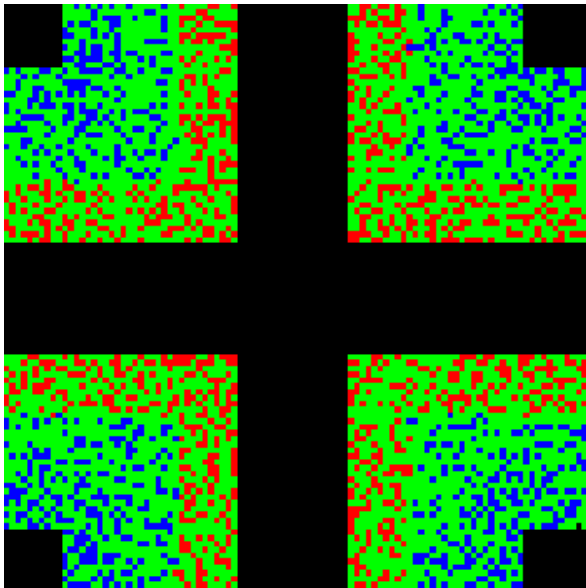
(d) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=4-B=5-C=3-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=2-C=7-D=6-E=4-F=3-strefa4-A=3-B=1-C=5-D=4-E=7-F=6.



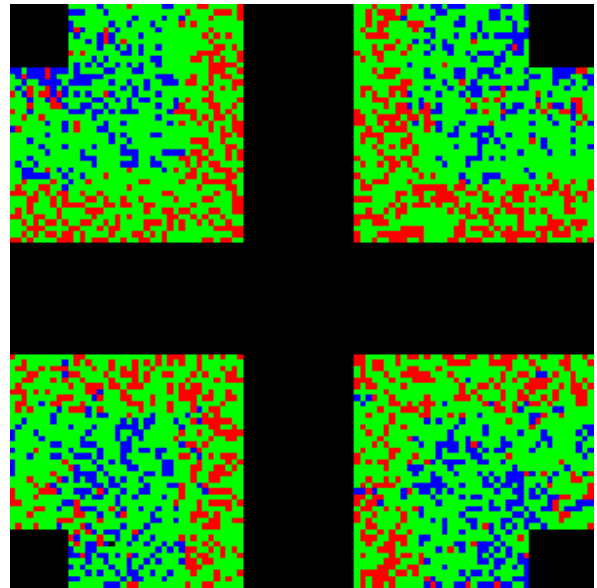
(e) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(f) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=5-E=6-F=4.



(g) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja deterministyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.



(h) Wynik przestrzenny dla 75 generacji, reprodukcja probabilistyczna dla zestawu zmiennych: strefa2-A=3-B=4-C=5-D=7-E=0-F=2-strefa3-A=0-B=4-C=7-D=6-E=3-F=2-strefa4-A=3-B=1-C=7-D=6-E=5-F=4.

Rysunek A.40: Porównanie wyników dla reprodukcji deterministycznej i probabilistycznej dla modelu glejaka z uwzględnieniem naczynia krwionośnego i siatki gry w postaci przecinających się naczyń krwionośnych - dominacja fenotypu INV w strefie drugiej.

Bibliografia

- [1] ABBAS, Z., AND REHMAN, S. An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasms* 1 (2018), 139–157.
- [2] ABDELMAKSoud, N. M., ABULSoud, A. I., DOGHISH, A. S., AND ABDELGHANY, T. M. From resistance to resilience: Uncovering chemotherapeutic resistance mechanisms; insights from established models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1878, 6 (2023), 188993.
- [3] AGARWAL, R., AND EPSTEIN, A. The role of palliative care in oncology. *Semin. Intervent. Radiol.* 34, 04 (Dec. 2017), 307–312.
- [4] AGUADÉ-GORGORÍO, G., ANDERSON, A. R. A., AND SOLÉ, R. V. Modeling tumors as complex ecosystems. *iScience* 27, 9 (2024), 110699. eCollection 2024 Sep 20.
- [5] ALIFIERIS, C., AND TRAFALIS, D. T. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & Therapeutics* 152 (2015), 63–82.
- [6] AMERICAN CANCER SOCIETY. Signs and symptoms of prostate cancer, 2024. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> [Dostęp: (14.06.2024)].
- [7] ANAND, P., KUNNUMAKARA, A. B., SUNDARAM, C. M., HARIKUMAR, K. B., THARAKAN, S. T., LAI, O. S., SUNG, B., AND AGGARWAL, B. B. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research* 25 (2008), 2097 – 2116.
- [8] ANAND, U., DEY, A., CHANDEL, A. K. S., SANYAL, R., MISHRA, A., PANDEY, D. K., DE FALCO, V., UPADHYAY, A., KANDIMALLA, R., CHAUDHARY, A., DHANJAL, J. K., DEWANJEE, S., VALLAMKONDU, J., AND PÉREZ DE LA LASTRA, J. M. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes Dis.* 10, 4 (July 2023), 1367–1401.
- [9] ANDERSON, A. R., WEAVER, A. M., CUMMINGS, P. T., AND QUARANTA, V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* 127, 5 (2006), 905–915.
- [10] ANDREU, Y., SOTO-RUBIO, A., RAMOS-CAMPOS, M., ESCRICHE-SAURA, A., MARTÍNEZ, M., AND GAVILÁ, J. Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Sci. Rep.* 12, 1 (Nov. 2022), 18673.
- [11] ANTONIA, S. J., MIRZA, N., FRICKE, I., CHIAPPORI, A., THOMPSON, P., WILLIAMS, N., BEPLER, G., SIMON, G., JANSSEN, W., LEE, J.-H., ET AL. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Clinical cancer research* 12, 3 (2006), 878–887.

- [12] ARCHETTI, M. Evolutionary game theory of growth factor production: implications for tumour heterogeneity and resistance to therapies. *British journal of cancer* 109, 4 (2013), 1056–1062.
- [13] ARCHETTI, M., AND PIENTA, K. J. Cooperation among cancer cells: applying game theory to cancer. *Nature Reviews Cancer* 19, 2 (2019), 110–117.
- [14] ARGASIŃSKI, K. Metody teorii gier ewolucyjnych. *Kosmos - Problemy Nauk Biologicznych* 58, 3-4 (2009), 443–458.
- [15] BACH, C., PISIPATI, S., DANESHWAR, D., WRIGHT, M., ROWE, E., GILLATT, D., PERSAD, R., AND KOUPPARIS, A. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 11, 6 (June 2014), 342–351.
- [16] BACH, L. A., SUMPTER, D. J. T., ALSNER, J., AND LOESCHCKE, V. Spatial evolutionary games of interaction among generic cancer cells. *Journal of Theoretical Medicine* 5, 1 (2003), 47–58.
- [17] BAREHAM, B., DIBBLE, M., AND PARSONS, M. Defining and modeling dynamic spatial heterogeneity within tumor microenvironments. *Current opinion in cell biology* 90 (08 2024), 102422.
- [18] BASANTA, D., AND ANDERSON, A. R. A. Exploiting ecological principles to better understand cancer progression and treatment. *Interface focus* 3, 4 (2013), 20130020.
- [19] BASANTA, D., GATENBY, R., AND ANDERSON, A. Exploiting evolution to treat drug resistance: Combination therapy and the double bind. *Molecular pharmaceuticals* 9 (02 2012), 914–921.
- [20] BASANTA, D., SCOTT, J. G., FISHMAN, M. N., AYALA, G., HAYWARD, S. W., AND ANDERSON, A. R. A. Investigating prostate cancer tumour-stroma interactions: clinical and biological insights from an evolutionary game. *British journal of cancer* 106, 1 (2012), 174–81.
- [21] BASANTA, D., SIMON, M., HATZIKIROU, H., AND DEUTSCH, A. Evolutionary game theory elucidates the role of glycolysis in glioma progression and invasion. *Cell Proliferation* 41 (01 2009), 980–987.
- [22] BASHIR, M. N. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 16, 13 (2015), 5137–5141.
- [23] BAYER, P., BROWN, J. S., DUBBELDAM, J., AND BROOM, M. A Markov chain model of cancer treatment. *bioRxiv* (2021).
- [24] BAYER, P., GATENBY, R., McDONALD, P., DUCKETT, D., STAŇKOVÁ, K., AND BROWN, J. Coordination games in cancer. *PLOS ONE* 17, 1 (01 2022), 1–15.
- [25] BONK, M. Badania modeli przestrzennego wzrostu nowotworu w oparciu o model teoriogrowy. Praca magisterska, Politechnika Śląska, Gliwice, Polska, Wrzesień 2020.
- [26] BOVERI, T., AND BOVERI, M. *The Origin of Malignant Tumors*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1929.

-
- [27] BRANDENBURGER, A. Cooperative game theory: Characteristic functions, allocations, marginal contribution, 2007. https://web.archive.org/web/20170829084624/http://www.uib.cat/depart/deeweb/pdi/hdeelbm0/arxiu_decisions_and_games/cooperative_game_theory-brandenburger.pdf [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [28] BUSATO, F., KHOUZAI, B. E., AND MOGNATO, M. Biological mechanisms to reduce radioresistance and increase the efficacy of radiotherapy: state of the art. *International journal of molecular sciences* 23, 18 (2022), 10211.
 - [29] CANCER RESEARCH UK. Cancer staging, 2024. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [30] CHANG, K.-H. Chapter 2 - decisions in engineering design. In *Design Theory and Methods Using CAD/CAE*, K.-H. Chang, Ed. Academic Press, Boston, 2015, pp. 39–101.
 - [31] CHAPUT, G., AND REGNIER, L. Radiotherapy: Clinical pearls for primary care. *Can. Fam. Physician* 67, 10 (Oct. 2021), 753–757.
 - [32] CHEN, J., ZHANG, D., YAN, W., YANG, D., AND SHEN, B. Translational bioinformatics for diagnostic and prognostic prediction of prostate cancer in the next-generation sequencing era. *Biomed Res. Int.* 2013 (July 2013), 901578.
 - [33] COGGAN, H., AND PAGE, K. M. The role of evolutionary game theory in spatial and non-spatial models of the survival of cooperation in cancer: a review. *Journal of The Royal Society Interface* 19, 193 (2022), 20220346.
 - [34] COOPER, G. M. *The Cell: A Molecular Approach*. The Cell: A Molecular Approach. ASM Press, 2000.
 - [35] CRUCITTA, S., CUCCHIARA, F., MATHIJSEN, R., MATEO, J., JAGER, A., JOOSSE, A., PASSARO, A., ATTILI, I., PETRINI, I., VAN SCHAIK, R., DANESI, R., AND DEL RE, M. Treatment-driven tumour heterogeneity and drug resistance: Lessons from solid tumours. *Cancer Treatment Reviews* 104 (2022), 102340.
 - [36] CUNNINGHAM, J. J., BROWN, J. S., GATENBY, R. A., AND STAŇKOVÁ, K. Optimal control to develop therapeutic strategies for metastatic castrate resistant prostate cancer. *Journal of Theoretical Biology* 459 (2018), 67–78.
 - [37] DAGOGO-JACK, I., AND SHAW, A. T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nature reviews Clinical oncology* 15, 2 (2018), 81–94.
 - [38] DAVIES, P. C., AND LINEWEAVER, C. H. Cancer tumors as metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Physical biology* 8, 1 (2011), 015001.
 - [39] DEO, S., SHARMA, J., AND KUMAR, S. Globocan 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. *Annals of surgical oncology* 29, 11 (2022), 6497–6500.
 - [40] DRÉAN, A., GOLDWIRT, L., VERREAULT, M., CANNEY, M., SCHMITT, C., GUEHENNEC, J., DELATTRE, J.-Y., CARPENTIER, A., AND IDBAIH, A. Blood-brain barrier, cytotoxic chemotherapies and glioblastoma. *Expert review of neurotherapeutics* 16, 11 (2016), 1285–1300.
 - [41] ELDAKAR, O. T. *The Hawk-Dove Model*. Springer International Publishing, Cham, 2020, pp. 1905–1910.

- [42] FISHER, R., PUSZTAI, L., AND SWANTON, C. Cancer heterogeneity: Implications for targeted therapeutics. *British journal of cancer* 108 (01 2013), 479–485.
- [43] GANGULY, A., MUKHERJEE, S., AND SPADA, S. Editorial: Spatial immune cell heterogeneity in the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology* 15 (2024), 1377532.
- [44] GATENBY, R., GAWLINSKI, E., GMITRO, A., KAYLOR, B., AND GILLIES, R. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer research* 66 (06 2006), 5216–5223.
- [45] GIANANTI, D., ET AL. Exploring the potential of digital twins in cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology* 14, 10 (2025), 3574.
- [46] GLUZMAN, M., SCOTT, J., AND VLADIMIRSKY, A. Optimizing adaptive cancer therapy: Dynamic programming and evolutionary game theory. *Proceedings. Biological sciences* 287 (04 2020), 20192454.
- [47] GOULDTHORPE, C., POWER, J., TAYLOR, A., AND DAVIES, A. Specialist palliative care for patients with cancer: More than end-of-life care. *Cancers (Basel)* 15, 14 (July 2023), 3551.
- [48] GREENE, F., AND SOBIN, L. The staging of cancer: A retrospective and prospective appraisal. *CA: a cancer journal for clinicians* 58 (05 2008), 180–190.
- [49] GU, Y., YANG, R., ZHANG, Y., GUO, M., TAKEHIRO, K., ZHAN, M., YANG, L., AND WANG, H. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. *Molecular biomedicine* 6 (01 2025), 2.
- [50] HAJDOWSKA, K., BORYS, D., AND SWIERNIAK, A. Spatial 3D simulations of tumour progression model using evolutionary game theory. *XXII Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering : PCBBE. Warsaw, May 19-21, 2021. Abstract book, 2021* (05 2021), 56.
- [51] HAJDOWSKA, K., KEMPSKI, A., ŚWIERNIAK ANDRZEJ, AND BORYS, D. GaTher3DEvo - a software for simulation and visualisation of 3D spatial evolutionary game theory models - w recenzji. *Bioinformatics*.
- [52] HAJDOWSKA, K., SWIERNIAK, A., AND BORYS, D. Modeling changes in genetic heterogeneity using games with resources. *Computer methods and programs in biomedicine* 270 (07 2025), 108916.
- [53] HANAHAN, D., AND WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 1 (2000), 57–70.
- [54] HANIF, F., MUZAFFAR, K., PERVEEN, K., MALHI, S. M., AND SIMJEE, S. U. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 18, 1 (Jan. 2017), 3–9.
- [55] HAUERT, C., AND SCHUSTER, H. G. Effects of increasing the number of players and memory size in the iterated prisoner’s dilemma: a numerical approach. *Proceedings of the Royal Society B* 269, 1494 (2002), 2561–2569.
- [56] HEINDL, A., NAWAZ, S., AND YUAN, Y. Mapping spatial heterogeneity in the tumor microenvironment: A new era for digital pathology. *Laboratory Investigation* 95, 4 (2015), 377–384.

-
- [57] IACOB, G., AND DINCA, E. B. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J. Med. Life* 2, 4 (Oct. 2009), 386–393.
 - [58] INGLES GARCES, A. H., PORTA, N., GRAHAM, T. A., AND BANERJI, U. Clinical trial designs for evaluating and exploiting cancer evolution. *Cancer Treatment Reviews* 118 (2023), 102583.
 - [59] JACQUEMIN, V., ANTOINE, M., DOM, G., DETOURS, V., MAENHAUT, C., AND DUMONT, J. E. Dynamic cancer cell heterogeneity: diagnostic and therapeutic implications. *Cancers* 14, 2 (2022), 280.
 - [60] KAPTEYN, M., ET AL. Tumortwin: A python framework for patient-specific digital twins in oncology, 2025. arXiv preprint arXiv:2505.00670.
 - [61] KAZNATCHEEV, A. GameAssay. <https://github.com/kaznatcheev/GameAssay>, 2019. Accessed: 2025-09-05.
 - [62] KAZNATCHEEV, A., PEACOCK, J., BASANTA, D., MARUSYK, A., AND SCOTT, J. Fibroblasts and alectinib switch the evolutionary games played by non-small cell lung cancer. *Nature Ecology & Evolution* 3 (03 2019), 450–456.
 - [63] KAZNATCHEEV, A., SCOTT, J. G., AND BASANTA, D. Edge effects in game-theoretic dynamics of spatially structured tumours. *Journal of The Royal Society Interface* 12, 108 (2015), 20150154.
 - [64] KAZNATCHEEV, A., VANDER VELDE, R., SCOTT, J. G., AND BASANTA, D. Cancer treatment scheduling and dynamic heterogeneity in social dilemmas of tumour acidity and vasculature. *British journal of cancer* 116, 6 (2017), 785–792.
 - [65] KEMKAR, S., ET AL. Towards verifiable cancer digital twins: tissue level modeling and validation. *Precision Oncology* 8, 4 (2024), 123–134.
 - [66] KNIGHT, V. Nashpy Documentation, 2024. <https://nashpy.readthedocs.io/en/stable/> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [67] KNIGHT, V., CAMPBELL, O., HARPER, M., LANGNER, K. M., CAMPBELL, J., CAMPBELL, T., CARNEY, A., CHORLEY, M., DAVIDSON-PILON, C., GLASS, K., GLYNATSI, N., EHRLICH, T., JONES, M., KOUTSOVOULOS, G., TIBBLE, H., MULLER, J., PALMER, G., PETUNOV, P., SLAVIN, P., STANDEN, T., VISINTINI, L., AND MOLDEN, K. An Open Framework for the Reproducible Study of the Iterated Prisoner’s Dilemma. *Journal of Open Research Software* 4 (aug 2016).
 - [68] KOO, M. M., SWANN, R., MCPHAIL, S., ABEL, G. A., ELLISS-BROOKES, L., RUBIN, G. P., AND LYRATZOPOULOS, G. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. *The Lancet Oncology* 21, 1 (2020), 73–79.
 - [69] KREX, D., KLINK, B., HARTMANN, C., VON DEIMLING, A., PIETSCH, T., SIMON, M., SABEL, M., STEINBACH, J. P., HEESE, O., REIFENBERGER, G., WELLER, M., SCHACKERT, G., AND GERMAN GLIOMA NETWORK. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 130, Pt 10 (Oct. 2007), 2596–2606.
 - [70] KRILAVICIUTE, A., BECKER, N., LAKES, J., RADTKE, J. P., KUCZYK, M., PETERS, I., HARKE, N. N., DEBUS, J., KOERBER, S. A., HERKOMMER, K., GSCHWEND, J. E.,

- MEISSNER, V. H., BENNER, A., SEIBOLD, P., KRISTIANSEN, G., HADASCHIK, B., ARSOV, C., SCHIMMÖLLER, L., GIESEL, F. L., ANTOCH, G., MAKOWSKI, M., WACKER, F., SCHLEMMER, H.-P., KAAKS, R., AND ALBERS, P. Digital rectal examination is not a useful screening test for prostate cancer. *European Urology Oncology* 6, 6 (2023), 566–573.
- [71] KRZEŚLAK, M., AND SWIERNIAK, A. Sensitivity of mixed spatial evolutionary games - hawk-dove study. *IFAC-PapersOnLine* 48 (12 2015), 124–129.
- [72] KRZEŚLAK, M., AND ŚWIERNIAK, A. Multidimensional extended spatial evolutionary games. *Computers in Biology and Medicine* 69 (2016), 315–327.
- [73] LAI, S. L., PERNG, R. P., AND HWANG, J. p53 gene status modulates the chemosensitivity of non-small cell lung cancer cells. *Journal of Biomedical Science* 7 (2000), 64 – 70.
- [74] LARUELLE, A., ROCHA, A., MANINI, C., LÓPEZ, J. I., AND INARRA, E. Effects of heterogeneity on cancer: A game theory perspective. *Bulletin of Mathematical Biology* 85, 8 (Jun 2023), 72.
- [75] LAWSON, H. C., SAMPATH, P., BOHAN, E., PARK, M. C., HUSSAIN, N., OLIVI, A., WEINGART, J., KLEINBERG, L., AND BREM, H. Interstitial chemotherapy for malignant gliomas: the Johns Hopkins experience. *J. Neurooncol.* 83, 1 (May 2007), 61–70.
- [76] LE RHUN, E., PREUSSER, M., ROTH, P., REARDON, D. A., VAN DEN BENT, M., WEN, P., REIFENBERGER, G., AND WELLER, M. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer treatment reviews* 80 (2019), 101896.
- [77] LEIMAR, O., AND MCNAMARA, J. M. Game theory in biology: 50 years and onwards. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 378, 1876 (May 2023), 20210509.
- [78] LEITHER, S., STROBL, M. A. R., SCOTT, J. G., AND DOLSON, E. Using spatial statistics to infer game-theoretic interactions in an agent-based model of cancer cells. *bioRxiv* (2025).
- [79] LEITZMANN, M. F., AND ROHRMANN, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin. Epidemiol.* 4 (Jan. 2012), 1–11.
- [80] LI, D., WANG, J., LI, X., WANG, Z., YU, Q., KOH, S. B., WU, R., YE, L., GUO, Y., OKOLI, U., PATI-ALAM, A., MOTA, E., WEI, W., YOO, K. H., CHO, W. C., FENG, D., AND HEAVEY, S. Interactions between radiotherapy resistance mechanisms and the tumor microenvironment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 210 (2025), 104705.
- [81] LI, X.-Y., AND LEHTONEN, J. Half a century of evolutionary games: a synthesis of theory, application and future directions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 378 (03 2023), 20210492.
- [82] LLOYD, M. C., ALFAROUK, K. O., VERDUZCO, D., BUI, M. M., GILLIES, R. J., IBRAHIM, M. E., BROWN, J. S., AND GATENBY, R. A. Vascular measurements correlate with estrogen receptor status. *BMC cancer* 14 (2014), 1–11.
- [83] MAHNER, M., AND KARY, M. What exactly are genomes, genotypes and phenotypes? and what about phenomes? *Journal of theoretical biology* 186, 1 (1997), 55–63.

-
- [84] MAINWARING, J. M., WALKER, L. M., ROBINSON, J. W., WASSERSUG, R. J., AND WIBOWO, E. The psychosocial consequences of prostate cancer treatments on body image, sexuality, and relationships. *Front. Psychol.* 12 (Oct. 2021), 765315.
 - [85] MAJÉRUS, M.-A. The cause of cancer: The unifying theory. *Advances in Cancer Biology - Metastasis* 4 (02 2022), 100034.
 - [86] MARTINEZ, R., SCHACKERT, G., YAYA-TUR, R., ROJAS-MARCOS, I., HERMAN, J. G., AND ESTELLER, M. Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* 83, 1 (May 2007), 91–93.
 - [87] MARUSYK, A., ALMENDRO, V., AND POLYAK, K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nature reviews. Cancer* 12 (04 2012), 323–34.
 - [88] MARUSYK, A., JANISZEWSKA, M., AND POLYAK, K. Intratumor heterogeneity: The rosetta stone of therapy resistance. *Cancer Cell* 37, 4 (2020), 471–484.
 - [89] MASON, M., AND MOFFAT, L. E. *Prostate Cancer. Facts* (Oxford, England). Oxford University Press, 2003.
 - [90] MCGUIRE, S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World health organization, international agency for research on cancer, WHO press, 2015. *Adv. Nutr.* 7, 2 (Mar. 2016), 418–419.
 - [91] MCKELVEY, R. D., MCLENNAN, A. M., AND TUROCY, T. L. Gambit: Software Tools for Game Theory. Tech. rep., Version 16.0.1, 2016.
 - [92] MEINHARDT, H. *The Matlab Game Theory Toolbox MatTuGames Version 0.4: An Introduction, Basics, and Examples*. 2013.
 - [93] MYERSON, R. B. *Game Theory: Analysis of Conflict*. Harvard University Press, 1991.
 - [94] NANAYAKKARA, A. K., BOUCHER, H. W., FOWLER JR, V. G., JEZEK, A., OUTTERSON, K., AND GREENBERG, D. E. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71 (2021), 488–504.
 - [95] NARDO, G., PANTZIARKA, P., AND CONTI, M. Synergistic potential of antibiotics with cancer treatments. *Cancers* 17, 1 (2024), 59.
 - [96] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Targeted therapy to treat cancer, 2024. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [97] OSBORNE, M. An introduction to game theory. *New York* 3 (01 2004).
 - [98] OWEN, G. *Game Theory*. Academic Press, 1995.
 - [99] PACHECO, J. M., SANTOS, F. C., AND DINGLI, D. The ecology of cancer from an evolutionary game theory perspective. *Interface Focus* 4, 4 (2014), 20140019.
 - [100] PITOT, H. C. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72, 3 Suppl (August 1993), 962—970.

- [101] PIÑA-SÁNCHEZ, P., CHÁVEZ-GONZÁLEZ, A., RUIZ-TACHIQUÍN, M.-E., VADILLO, E., MONROY-GARCÍA, A., MONTESINOS, J., GRAJALES, R., BARRERA, M., AND MAYANI, H. Cancer biology, epidemiology, and treatment in the 21st century: Current status and future challenges from a biomedical perspective. *Cancer Control* 28 (09 2021), 1–21.
- [102] PRESSLEY, M., SALVIOLI, M., LEWIS, D. B., RICHARDS, C. L., BROWN, J. S., AND STAŇKOVÁ, K. Evolutionary dynamics of treatment-induced resistance in cancer informs understanding of rapid evolution in natural systems. *Frontiers in Ecology and Evolution* 9 (2021), 681121.
- [103] PROIETTO, M., CRIPPA, M., DAMIANI, C., PASQUALE, V., SACCO, E., VANONI, M., AND GILARDI, M. Tumor heterogeneity: preclinical models, emerging technologies, and future applications. *Frontiers in oncology* 13 (04 2023), 1164535.
- [104] PUHALLA, S., BHATTACHARYA, S., AND DAVIDSON, N. E. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. *Mol. Oncol.* 6, 2 (Apr. 2012), 222–236.
- [105] RAMAKRISHNAN, R., ASSUDANI, D., NAGARAJ BHARADWAJ, S., HUNTER, T., CHO, H.-I., ANTONIA, S., ALTIOK, S., CELIS, E., AND GABRILOVICH, D. Chemotherapy enhances tumor cell susceptibility to ctl-mediated killing during cancer immunotherapy in mice. *The Journal of clinical investigation* 120 (03 2010), 1111–1124.
- [106] RAWLA, P. Epidemiology of prostate cancer. *World J. Oncol.* 10, 2 (Apr. 2019), 63–89.
- [107] REBELLO, R. J., OING, C., KNUDSEN, K. E., LOEB, S., JOHNSON, D. C., REITER, R. E., GILLESSEN, S., VAN DER KWAST, T., AND BRISTOW, R. G. Prostate cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 7, 1 (Feb. 2021), 9.
- [108] RODRIGUES, J. A. Modeling tumor metabolic heterogeneity through evolutionary game theory: Insights into therapy design, Aug. 2025. Preprint.
- [109] SADÉE, C. Medical digital twins: enabling precision medicine and improving patient outcomes. *The Lancet Digital Health* 5, 2 (2025), e28–e35.
- [110] SAEED, F., SULTANA, M., KHAN, F. S., KHALID, M., AL-MONEEF, A. A., ALI, A. H., AND BAZIGHIFAN, O. Comparison of predator-prey model and hawk-dove game for modelling leukemia. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2022 (2022), 9957514.
- [111] SAID, S. S., AND IBRAHIM, W. N. Cancer resistance to immunotherapy: comprehensive insights with future perspectives. *Pharmaceutics* 15, 4 (2023), 1143.
- [112] SALIMI, J., MANSHAEI, M. H., AND ARCHETTI, M. Game theory of tumor–stroma interactions in multiple myeloma: Effect of nonlinear benefits. *Games* 9 (05 2018), 32.
- [113] SANDHOLM, W. H., DOKUMACI, R., AND FRANCHETTI, F. J. Dynamo: Diagrams for evolutionary game dynamics. *Mathematics of Operations Research* 32, 1 (2007), 1–13.
- [114] SAUNDERS, A. C., MUTEBI, M., AND RAO, T. S. A review of the current state of global surgical oncology and the role of surgeons who treat cancer: Our profession’s imperative to act upon a worldwide crisis in evolution. *Ann. Surg. Oncol.* 30, 6 (June 2023), 3197–3205.
- [115] SAVANI, R., AND VON STENGEL, B. Game theory explorer: software for the applied game theorist. *Computational Management Science* 12 (2014), 5 – 33.

-
- [116] SCHAPIRA, A. H., AND BYRNE, E. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Mosby Elsevier, 2007.
 - [117] SCHEEL, B., AND HOLTEDAHL, K. Symptoms, signs, and tests: The general practitioner’s comprehensive approach towards a cancer diagnosis. *Scandinavian journal of primary health care* 33 (09 2015), 1–8.
 - [118] SCHRÖDER, R., BIEŃ, K., KOTT, R., MEYERS, I., AND VÖSSING, R. The relationship between ki-67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas: demonstration of the variability of the intermitotic cycle time. *Acta Neuropathologica* 82 (2004), 389–394.
 - [119] SEKHOACHA, M., RIET, K., MOTLOUNG, P., GUMENKU, L., ADEGOKE, A., AND MASHELE, S. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules* 27, 17 (Sept. 2022), 5730.
 - [120] SELIGER, B., AND MASSA, C. Immune therapy resistance and immune escape of tumors. *Cancers* 13 (02 2021), 551.
 - [121] SELL, S. On the stem cell origin of cancer. *The American journal of pathology* 176, 6 (2010), 2584–2594.
 - [122] SHAPLEY, L. S., SHUBIK, M., AND CORPORATION, R. *Game Theory in Economics*. No. t. 3 in Game Theory in Economics. RAND Corporation, 1972.
 - [123] SHEN, S., ET AL. From virtual to reality: innovative practices of digital twins in tumor therapy. *Translational Medicine* 12, 6 (2025), 567–578.
 - [124] SHOHAM, Y., AND LEYTON-BROWN, K. *Multiagent Systems: Algorithmic, Game-Theoretic, and Logical Foundations*. Cambridge University Press, Cambridge, Jan. 2009.
 - [125] SHOR, M. Non-cooperative game, 2006. <https://www.gametheory.net/dictionary/Non-CooperativeGame.html> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [126] SHUEL, S. L. Targeted cancer therapies: Clinical pearls for primary care. *Can. Fam. Physician* 68, 7 (July 2022), 515–518.
 - [127] SIDDIQUI, I. A., SANNA, V., AHMAD, N., SECHI, M., AND MUKHTAR, H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1348, 1 (2015), 20–31.
 - [128] SMITH, J. M. *Evolution and the Theory of Games*. Cambridge University Press, Cambridge, 1982.
 - [129] SMITH, J. M., AND PRICE, G. R. The logic of animal conflict. *Nature* 246, 5427 (1973), 15–18.
 - [130] SMOLL, N. R., BRADY, Z., SCURRAH, K., AND MATHEWS, J. D. Exposure to ionizing radiation and brain cancer incidence: The life span study cohort. *Cancer Epidemiol.* 42 (June 2016), 60–65.
 - [131] SMOLL, N. R., SCHALLER, K., AND GAUTSCHI, O. P. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *J. Clin. Neurosci.* 20, 5 (May 2013), 670–675.
 - [132] SOTO, A. M., AND SONNENSCHN, C. The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory. *Bioessays* 33, 5 (2011), 332–340.

- [133] STAŇKOVÁ, K., BROWN, J. S., DALTON, W. S., AND GATENBY, R. A. Optimizing cancer treatment using game theory: a review. *JAMA oncology* 5, 1 (2019), 96–103.
- [134] STARRUSS, J., DE BACK, W., BRUSCH, L., AND DEUTSCH, A. Morpheus: a user-friendly modeling environment for multiscale and multicellular systems biology. *Bioinformatics* 30, 9 (May 2014), 1331–1332.
- [135] STUPP, R., MASON, W. P., VAN DEN BENT, M. J., WELLER, M., FISHER, B., TAPHOORN, M. J., BELANGER, K., BRANDES, A. A., MAROSI, C., BOGDAHN, U., ET AL. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England journal of medicine* 352, 10 (2005), 987–996.
- [136] SWIERNIAK, A., BONK, M., AND BORYS, D. 3D spatial dependencies study in the hawk and dove model. In *Proceedings of the 13th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2020) - Volume 3: BIOINFORMATICS, Valletta, Malta, February 24-26, 2020* (2020), E. D. Maria, A. Fred, and H. Gamboa, Eds., SCITEPRESS, pp. 233–238.
- [137] SWIERNIAK, A., BORYS, D., AND KRZESLAK, M. Games with resources and biological effects of radiowaves. In *2018 IEEE Radio and Antenna Days of the Indian Ocean (RADIO)* (2018), pp. 1–2.
- [138] SWIERNIAK, A., HAJDOWSKA, K., AND BORYS, D. Evolutionary games in modeling cancer metastases. Zaprezentowane na konferencji IWBBIO-2023, 12-14.06.2023, Gran Canaria, Hiszpania.
- [139] SWIERNIAK, A., AND KRZESLAK, M. Application of evolutionary games to modeling carcinogenesis. *Mathematical biosciences and engineering : MBE* 10, 3 (2013), 873–911.
- [140] SWIERNIAK, A., AND KRZESLAK, M. Cancer heterogeneity and multilayer spatial evolutionary games. *Biology direct* 11, 1 (2016), 53.
- [141] SWIERNIAK, A., KRZESLAK, M., BORYS, D., AND KIMMEL, M. The role of interventions in the cancer evolution-an evolutionary games approach. *Mathematical biosciences and engineering : MBE* 16, 1 (12 2019), 265–291.
- [142] TAKAYAMA, K.-I. Splicing factors have an essential role in prostate cancer progression and androgen receptor signaling. *Biomolecules* 9, 4 (Apr. 2019), 131.
- [143] TOMLINSON, I. Game-theory models of interactions between tumour cells. *European Journal of Cancer* 33, 9 (1997), 1495–1500.
- [144] TOMLINSON, I., AND BODMER, W. Modelling the consequences of interactions between tumour cells. *British journal of cancer* 75 (02 1997), 157–160.
- [145] TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J., AND JEMAL, A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 65, 2 (Mar. 2015), 87–108.
- [146] TORRE, L. A., SIEGEL, R. L., WARD, E. M., AND JEMAL, A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 25, 1 (Jan. 2016), 16–27.
- [147] TRAN, B., AND ROSENTHAL, M. A. Survival comparison between glioblastoma multi-forme and other incurable cancers. *J. Clin. Neurosci.* 17, 4 (Apr. 2010), 417–421.

-
- [148] TURNER, N. C., AND REIS-FILHO, J. S. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *The Lancet Oncology* 13, 4 (2012), e178–e185.
 - [149] TZEDAKIS, G., TZAMALI, E., MARIAS, K., AND SAKKALIS, V. The importance of neighborhood scheme selection in agent-based tumor growth modeling. *Cancer Informatics* (09 2015), 67–81.
 - [150] UK, C. R. Age and cancer, 2024. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/age-and-cancer> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [151] UK, C. R. Types of cancer, 2024. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/how-cancer-starts/types-of-cancer> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [152] UNIVERSITY HOSPITAL BRISTOL. Curative intent vs palliative treatment, 2024. <https://www.uhbristol.nhs.uk/patients-and-visitors/your-hospitals/bristol-royal-infirmary/what-we-do/ogteam/general-cancer-information/curative-intent-vs-palliative-treatment/> [Dostęp: (14.06.2024)].
 - [153] URBAŃSKA, K., SOKOŁOWSKA, J., SZMIDT, M., AND SYSA, P. Glioblastoma multiforme – an overview. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia* 18, 5 (2014), 307–312.
 - [154] VINCENT, T. L., AND GATENBY, R. A. Modeling cancer as an evolutionary game. *International Game Theory Review* 7, 3 (2005), 393–412.
 - [155] VIOSSAT, Y., AND NOBLE, R. A theoretical analysis of tumour containment. *Nature Ecology & Evolution* 5 (2021), 826 – 835.
 - [156] VITALE, I., SHEMA, E., LOI, S., AND GALLUZZI, L. Intratumoral heterogeneity in cancer progression and response to immunotherapy. *Nature medicine* 27, 2 (2021), 212–224.
 - [157] WALI, R., ANJUM, S., AMJAD, A., SHAHEEN, N., AND KHAN, S. J. Frequency of infectious mortality at the end of induction chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia and lymphoma patients: Findings from a tertiary care cancer center. *Cureus* 13, 2 (Feb. 2021), e13208.
 - [158] WARBURG, O. On the origin of cancer cells. *Science* 123, 3191 (1956), 309–314.
 - [159] WILENSKY, U. *NetLogo*. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, 1999.
 - [160] WÖLFL, B., TE RIETMOLE, H., SALVIOLI, M., KAZNATCHEEV, A., THUIJSMAN, F., BROWN, J. S., BURGERING, B., AND STAŇKOVÁ, K. The contribution of evolutionary game theory to understanding and treating cancer. *Dynamic Games and Applications* 12, 2 (2022), 313–342.
 - [161] WOLK, A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol.* 44, 3 (2005), 277–281.
 - [162] WOODWARD, A. A., URBANOWICZ, R. J., NAJ, A. C., AND MOORE, J. H. Genetic heterogeneity: Challenges, impacts, and methods through an associative lens. *Genet. Epidemiol.* 46, 8 (Dec. 2022), 555–571.
 - [163] YOU, L., BROWN, J. S., THUIJSMAN, F., CUNNINGHAM, J. J., GATENBY, R. A., ZHANG, J., AND STAŇKOVÁ, K. Spatial vs. non-spatial eco-evolutionary dynamics in a tumor growth model. *Journal of theoretical biology* 435 (2017), 78–97.

- [164] YOU, L., VON KNOBLOCH, M., LOPEZ, T., PESCHEN, V., RADCLIFFE, S., KOSHY SAM, P., THUIJSMAN, F., STAŇKOVÁ, K., AND BROWN, J. S. Including blood vasculature into a game-theoretic model of cancer dynamics. *Games* 10, 1 (2019), 13.
- [165] YOUNG, R. M., JAMSHIDI, A., DAVIS, G., AND SHERMAN, J. H. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Ann. Transl. Med.* 3, 9 (June 2015), 121.
- [166] YUAN, Y. Spatial heterogeneity in the tumor microenvironment. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6 (08 2016), a026583.
- [167] ZHANG, J., CUNNINGHAM, J. J., BROWN, J. S., AND GATENBY, R. A. Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Nature communications* 8, 1 (2017), 1816.
- [168] ŁOMNICKI, A. Poziomy doboru, adaptacje. *Kosmos - Problemy Nauk Biologicznych* 58, 3-4 (2009), 335–340.