

Streszczenie

W pracy zbadano zastosowanie przestrzennych gier ewolucyjnych do modelowania dynamiki rozwoju nowotworów. W modelach opartych na równaniach replikatorów przyjmuje się założenie doskonałego wymieszania fenotypów, co znacznie upraszcza warunki rzeczywiste i nie pozwala uchwycić zjawisk wynikających z lokalnych interakcji komórek z otoczeniem. Nowotwory z kolei charakteryzują się dużą heterogenicznością fenotypową i przestrzenną, która spowodowana jest nierównym dostępem do zasobów, chaotycznym unaczynieniem guza i obecnością wielu subpopulacji komórek. Celem pracy było wykazanie potencjału zastosowania przestrzennych gier ewolucyjnych jako narzędzia do modelowania rozwoju nowotworów, pozwalającego na uwzględnienie czynników środowiskowych i lokalnej ewolucji klonalnej.

Na potrzeby przeprowadzenia badań opracowano oprogramowanie GaTher3DEvo, będące obecnie jedynym dostępnym narzędziem do symulacji przestrzennych gier ewolucyjnych w dwóch i trzech wymiarach. Program umożliwia definiowanie nieregularnych siatek gry, dowolnej liczby fenotypów oraz zróżnicowanych przestrzennie stref dostępności zasobów. Pozwala analizować dynamikę populacji w czasie - zarówno w formie uśrednionych wykresów, jak i wyników przestrzennych. Oprogramowanie zostało wykorzystane do przeprowadzenia obliczeń oraz wizualizacji wyników symulacji.

W pracy przeanalizowano kilka modeli. Model Jastrząb-Gołąb, jako sztandarowy model ewolucyjnej teorii gier, zbadano zarówno w wersji klasycznej jak i z uwzględnieniem zasobów, a także przeanalizowano jego heterogeniczność. Pozwoliło to zaobserwować wpływ interakcji przestrzennych oraz nierównomiernego rozmieszczenia fenotypów na dynamikę modelu. Następnie zasymulowano model raka prostaty, uwzględniający interakcje między fenotypami komórek wrażliwych na brak hormonu jak i niewrażliwych, co umożliwiło analizę warunków sprzyjających dominacji poszczególnych fenotypów. Kolejno przeanalizowano model glejaka wielopostaciowego, zarówno z uwzględnieniem naczyń krwionośnych jak i bez, co pozwoliło ocenić wpływ dostępu do zasobów i warunków mikrośrodowiska na dynamikę nowotworu. Ostatnia część pracy poświęcona była badaniu modelu terapii naprzemiennych, w których badano wpływ różnych strategii (kolejności) leczenia na rozwój guza, z uwzględnieniem jak i bez rozmieszczenia stref działania terapii.

Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, iż struktura przestrzenna i lokalne warunki środowiskowe mają kluczowe znaczenie dla dynamiki nowotworu. Zaobserwowano zjawisko lokalnej ewolucji klonalnej, możliwość stabilizacji guza przy współwystępowaniu mniej

agresywnych fenotypów oraz silną korelację między skutecznością terapii i rozmieszczeniem stref leczenia. Analizy przestrzenne umożliwiły obserwację zjawisk, które pozostają poza zasięgiem klasycznych modeli opartych na równaniach replikatorów.

Wnioski z pracy pokazują, że przestrzenne gry ewolucyjne stanowią obiecujące narzędzie do modelowania rozwoju guzów nowotworowych. Umożliwiają nie tylko lepsze zrozumienie procesów biologicznych, ale też stworzenie nowych strategii terapeutycznych, opartych na kontroli guza aniżeli jego całkowitej eliminacji.