

O uso da Teoria dos Jogos pra analisar a evolução de uma Câncer de Próstata

Micael Estevão & César Castilho

Universidade Federal de Pernambuco

micael.estevao@ufpe.br



Instituto de Matemática
Pura e Aplicada

Resumo

Nessa apresentação de pôster, mostrarei como a Teoria dos Jogos(TJ) pode ser usada na biologia, mais precisamente na Teoria dos Jogos Evolucionários (TJE) e como por meio delas deduzimos e definimos um modelo matemático formado por Equações diferenciais ordinárias (EDO), modelo este chamado de Equação do Replicador (ER), que nos ajuda entender a evolução de determinadas espécies. E com o auxílio do software MATLAB, utilizamos o modelo mencionado pra analisar a evolução temporal de um Câncer de Próstata.

Introdução

Através da TJ, surgiu a TJE, onde ela se baseia no princípio básico do Darwinismo. Usando o conceito de Equilíbrio de Nash (EN) e a TJE deduzimos e definimos o modelo de EDO

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= x_i [(Ax)_i - x^t Ax], \forall x \in S_n \\ &= \{x \in \mathbb{R}^n; \sum_{i=1}^n x_i = 1\} \end{aligned} \quad (1)$$

chamado de ER. Por meio da ER e com o auxílio do software MATLAB analisaremos a evolução temporal de uma Câncer de Próstata.

Teoria dos Jogos e Teoria dos Jogos Evolucionários

Definição 1. Um jogo é constituído por:

- $G = \{g_1, g_2, \dots, g_n\}$.
- $E_i = \{e_{1i}, e_{2i}, \dots, e_{mi}\}$ denominado *estratégias puras* do jogador g_i com $\#E_i \geq 2$ e $i = 1, 2, \dots, n$.
- $e = (e_{m1}, e_{m2}, \dots, e_{mn})$ que pertencem ao

$$E = \prod_{i=1}^n E_i = E_1 \times E_2 \times \dots \times E_n$$

iv) Uma função utilidade

$$\begin{aligned} U_i : E &\longrightarrow \mathbb{R} \\ e &\longmapsto U_i(e) \end{aligned}$$

v) E uma **Matriz de payoff** (*Matriz de ganho*), cujos elementos desta matriz são os ganhos dos jogadores $g_i \in G$.

Definição 2. Um EN para um jogo consiste em um par de estratégias $(p, q) \in S_n \times S_m$ que satisfaz

$$p^t A q \geq x^t A q \forall x \in S_n \text{ e } p^t B q \geq p^t B y \forall y \in S_m \quad (2)$$

Aplicando esses conceitos a um contexto biológico (TJE), obtemos a ER (1).

Resultados

$$\begin{aligned} \dot{S} &= S[D(\alpha - S(1 - \beta + 2\alpha) - I(1 - \beta + \rho) \\ &\quad - D(1 - 2\beta)) - I(1 - \gamma)] \\ \dot{D} &= D[S(1 - \beta + \alpha) + D(-S(1 - \beta + 2\alpha) \\ &\quad - I(1 - \beta + \rho) + (1 - 2\beta)(1 - D)) \\ &\quad + I(\gamma + \rho - \beta)] \\ \dot{I} &= I[D(-S(1 - \beta + 2\alpha) - I(1 - \beta + \rho) \\ &\quad - D(1 - 2\beta)) + (1 - \gamma)(1 - I)] \end{aligned}$$

Implicações Terapeuticas

Dados: $\alpha = 0.5, \beta = 0.7$ e $\rho = 0.1$

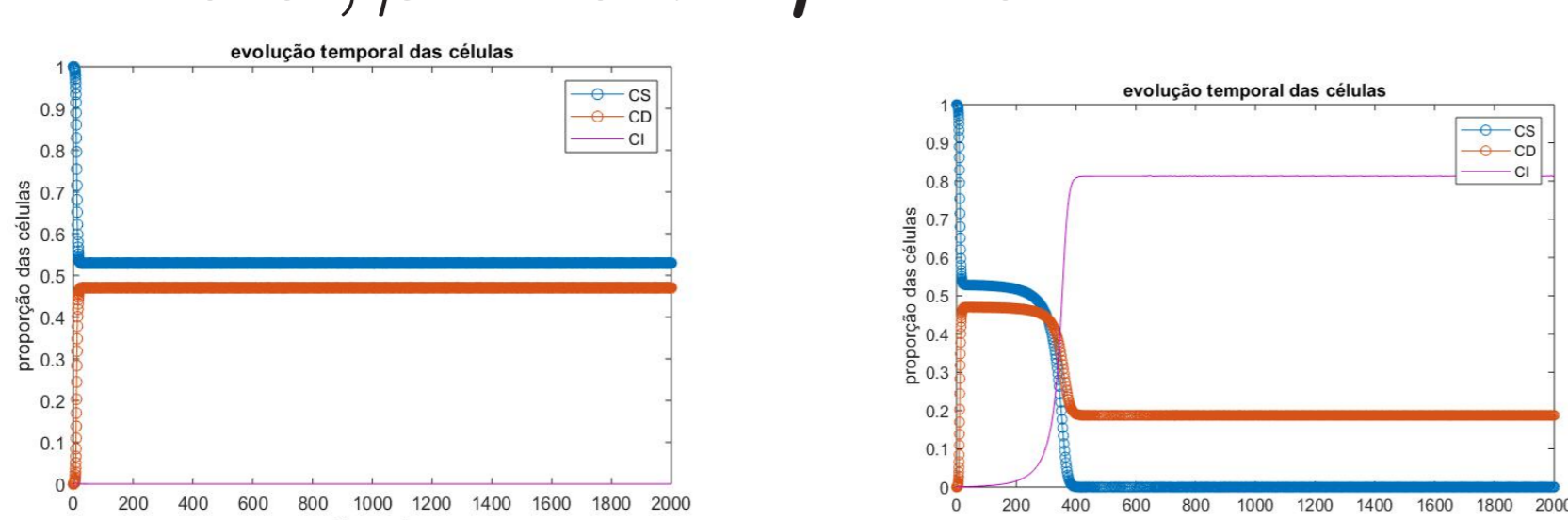
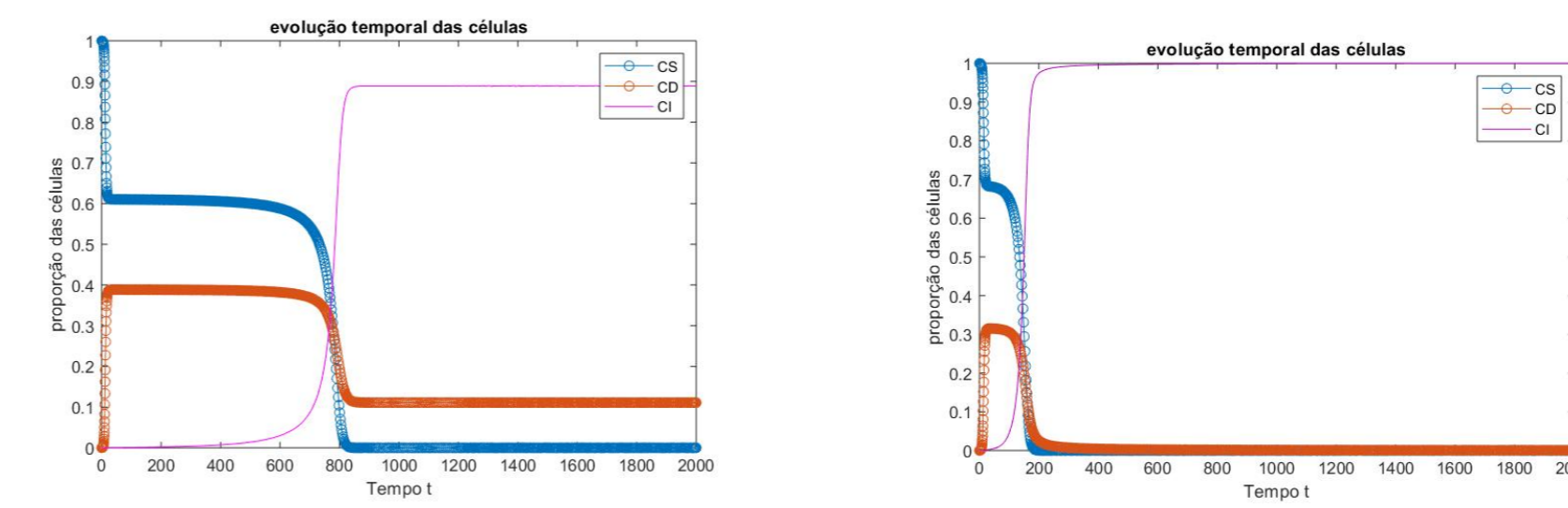


Figura 1: Alteração na aptidão do fenótipo das CI $\gamma = 0.8 / \gamma = 0.75$

Dados: $\alpha = 0.5, \gamma = 0.8$ e $\rho = 0.1$



- Figura 2:** Alteração na aptidão do fenótipo das CD $\beta = 0.8 / \beta = 0.9$
- CI e as CD são sensíveis a diferente tipos de terapia.
 - Para as CI, sugere-se o tratamento a partir da manipulação de uma Via biológica, como mTOR.
 - com relação as CD, uma terapia com foco na manipulação das CS ou na sinalização entre o tumor e o estroma (terapia hormonal) seria mais efetiva para esse tipo celular.

Antes do tratamento

$\alpha = 0.5, \beta = 0.7, \gamma = 0.75$ e $\rho = 0.1$

Após o início do tratamento

$\alpha = 0.5, \beta = 0.7, \gamma = 0.8$ e $\rho = 0.1$

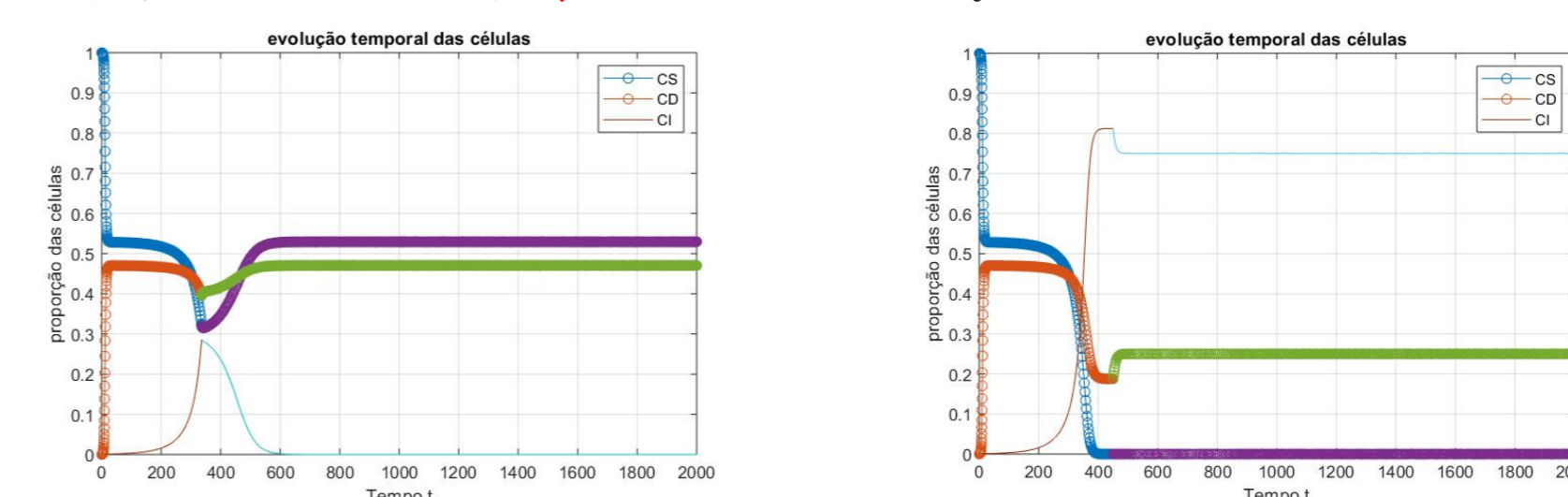


Figura 3: Tratamento direcionado as CI: [336, 2000] / [450, 2000] antes e depois do tratamento

$\alpha = 0.5, \beta = 0.7, \gamma = 0.8$ e $\rho = 0.1$

durante o tratamento

$\alpha = 0.1, \beta = 0.7, \gamma = 0.8$ e $\rho = 0.1$

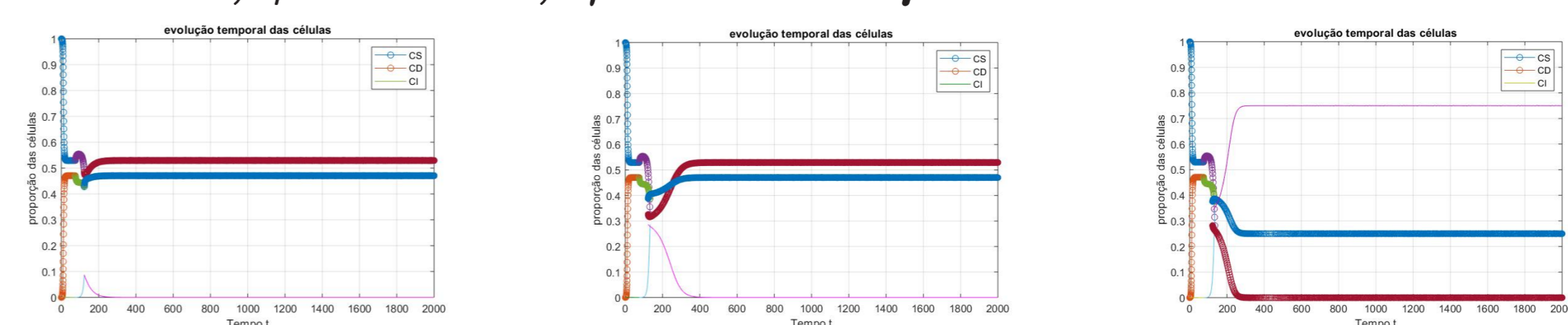


Figura 4: Tratamento direcionado ao estroma: [75, 123] / [75, 133] / [75, 135]

Discussão

- Os tumores D provavelmente são melhores tratados através da manipulação estromal.
- Tumores I seriam melhor tratados inicialmente com um agente biológico, como um inibidor de mTOR.

Conclusão

Através da Teoria dos Jogos foi possível determinar um modelo matemático (no caso a Equação do Replicador) que nos proporcionou resultados relevantes com relação a progressão do Câncer de Próstata. Ele não concede recomendações quantitativas do tempo e duração da terapia. Porém esse estudo é um norte para possíveis formas de tratamento.

Referências

- [1] BASANTA, D; SCOTT, J.G; FISHMAN, M.N; AYALA, G; HAYWARD, S.W; ANDERSON, A.R.A. Investigating prostate cancer tumour - stroma interactions: clinical and biological insights from an evolutionary game, *British Journal of Cancer* 106, pag: 174-181(2012) Dezembro de 2011.
- [2] CABRAL, R.M.; JOGOS EVOLUCIONÁRIOS, Sistemas Dinâmicos. Área de concentração: Matemática Aplicada. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2008
- [3] HOFBAUER, J., SIGMUND, K.; Evolutionary games and population dynamics, Reino Unido: Cambridge University Press, 1998.

Agradecimentos

Agradeço à Deus em primeiro lugar, ao IMPA e ao CNPQ pela oportunidade e apoio financeiro.