

Kraków, 27.12.2025 r.

**Dr hab. inż. Krzysztof Rzecki, prof. AGH**

Katedra Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej

Wydział Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie

## **Recenzja rozprawy doktorskiej**

Niniejsza recenzja dotyczy rozprawy doktorskiej **mgr inż. Katarzyny Hajdowskiej** zatytułowanej: **Ewolucyjne gry przestrzenne w modelowaniu zjawisk nowotworowych**.

Celem recenzji jest określenie, czy przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

### **Ocena układu rozprawy**

Przedstawiona do recenzji rozprawa składa się z siedmiu rozdziałów oraz jednego załącznika. Rozdziały zawierają kolejno: wstęp wprowadzający do tematyki z przedstawieniem celu i tezy pracy, opis metodologii opartej o wykonane oprogramowanie, trzy rozdziały z wynikami w postaci licznych wizualizacji i ich dyskusją dla poszczególnych modeli (Jastrząb-Gołąb, rak prostaty, glejak mózgu) oraz podsumowanie. Załącznik jest szerszym zbiorem wyników.

Struktura pracy, w tym numeracja, tytuły i zawartości rozdziałów i podrozdziałów są prawidłowe, układ pracy jest typowy i zgodny z rozprawami o takim samym charakterze. Ponadto, każdy z rozdziałów dotyczących modeli ma analogiczny układ, tj. zawiera opis, wyniki z przeprowadzonych symulacji oraz ich dyskusję.

W pracy nie ma konsekwencji w numeracji wzorów, tzn.:

- występują wzory bez żadnej numeracji, jak np. na średnie wartości dostosowań,
- występuje wzór z numerem, jest to wzór na dostosowane (Fitness) komórki,
- wzory na dostępność zasobów mają oznaczenia od (a) do (g),
- a innego typu wzory, choć też na dostępność zasobów od (h) do (k).

Praca w znacznej części jest katalogiem wyników przestrzennych i przebiegów czasowych otrzymanych z przeprowadzonych eksperymentów. Jak na ich liczbę, przedstawiono skromne konkluzje. Ponadto, praca jest w pewien sposób sztucznie obszerna, tzn. wykresy zmieściłyby się po dwa w wierszu bez utraty czytelności, a przy niewielkim nakładzie pracy edycyjnej możliwe byłoby zlikwidowanie znacznej ilości pustej przestrzeni.

## Ocena zastosowanego piśmiennictwa

Bibliografia zawiera 168 pozycji, a dobór źródeł obejmuje klasyczne i aktualne prace z zakresu teorii gier, modeli dynamicznych, układów nieliniowych, gier przestrzennych, biologii i medycyny (wybranych) nowotworów, narzędzi do prowadzenia symulacji.

Autorka w rozprawie cytuje cztery pozycje bibliograficzne wcześniej opracowanych i częściowo opublikowanych już wyników badań, których jest współautorką, tj.:

- [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., Kempinski, 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.
- [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.

Kilka pozycji bibliograficznych nie posiada precyzyjnych danych lokalizacyjnych, co utrudnia szczególnie ich weryfikację:

- [51] (w recenzji) - brak chociażby DOI preprintu lub załącznika do rozprawy z treścią,
- [23], [78] i [108] - brak na przykład DOI preprintów, co utrudnia ich weryfikację,
- [29] - jako autora podano "Cancer Research UK", a w stopce strony jest: "U.S. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health / National Cancer Institute / USA.gov", co wskazuje na niespójność źródła,
- [67], [92], [97] - także niekompletne dane bibliograficzne, co utrudnia ich weryfikację.

## Wskazanie oraz ocena celu pracy

Cel pracy został jasno określony, a polega na pokazaniu potencjału przestrzennych gier ewolucyjnych, z uwzględnieniem struktury przestrzennej populacji komórek oraz wpływu środowiska lokalnego, jako narzędzia do modelowania dynamiki rozwoju nowotworów. Cel ten wynika z problemu heterogeniczności rozumianej jako niejednorodność zarówno samego guza, jak i warunków środowiskowych oraz z ograniczeń modeli płaskich, tzn. nie będących przestrzennymi. Postawiony cel pracy jest uzasadniony naukowo.

Teza pracy mówi o tym, że przestrzenna heterogeniczność oraz obecności struktur środowiskowych daje większy stopień odwzorowania obrazu progresji nowotworu, niż w przypadku modeli opartych na równaniach replikatorów, które nie są przestrzenne. Tak postawiona teza jest możliwa do zweryfikowania przy pomocy eksperymentów w postaci symulacji obliczeniowych i porównywanie wyników 2D oraz 3D.

## Wskazanie oraz ocena zastosowanych metod badawczych

W recenzowanej pracy zastosowano metody związane z przebiegiem ewolucyjnej gry przestrzennej o następujących własnościach:

1. Algorytm opiera się o trzy (klasyczne) kroki iteracyjne, tj.:
  - a. aktualizacja dostosowania,
  - b. wybór komórek do zastąpienia,
  - c. reprodukcja komórek.
2. Stosowano reguły aktualizacji:
  - a. asynchroniczną,
  - b. półsynchroniczną,
  - c. synchroniczną.
3. Reprodukacja odbywała się na bazie metod:
  - a. deterministycznej,
  - b. probabilistycznej,
  - c. średniej ważonej.
4. Uwzględniono dwa typy sąsiedztwa:
  - a. von Neumana,
  - b. Moore'a.

Na podstawie tych wytycznych, autorka zaimplementowała oprogramowanie GaTher3DEvo, które stanowi autorskie narzędzie do wykonywania symulacji obliczeniowych realizujących ewolucyjne gry przestrzenne, w tym wykonanie analizy czasowej i analizy przestrzennej otrzymywanych wyników. W pracy wskazano, że oprogramowanie to powstało na bazie programu, cyt.: *“studenta Politechniki Śląskiej Marka Bonka, jako część jego pracy magisterskiej, złożonej w 2020 roku”*.

Metody badawcze zostały dobrane właściwie do zadanego celu i postawionej w pracy tezy.

Niedostatkami zastosowanych metod jest brak:

- analiz ilościowych opisujących możliwie ściśle otrzymane i dostępne w postaci wizualizacji wyniki,
- analiz wrażliwości parametrów wykazujących stabilność osiąganych wyników w zależności od fluktuacji parametrów wejściowych,
- automatycznego poszukiwania parametrów optymalnych, np. w celu poszukiwania modelu z najmniejszym błędem odwzorowania.

Niejasne jest też, czy istniała powtarzalność lub zbieżność wyników, gdyż nie wiadomo:

- jak i czy w ogóle inicjalizowany był generator liczb pseudolosowych,
- czy symulacje wykonywano raz, czy wielokrotnie dla jednego zestawu parametrów.

Z tekstu wynika, że tylko wynik, który znajduje się na rysunku 3.19. powstał z uśrednienia wyników 10 kolejnych symulacji.

## Ocena omówienia wyników badań

W poszczególnych rozdziałach dotyczących symulacji znajdują się informacje syntetyzujące wyniki oraz ich dyskusja, a całościowe ujęcie znajduje się w ostatnim rozdziale, w podsumowaniu. Treść podsumowania prowadzi do potwierdzenia postawionej w pracy tezy, tj. przewagi modeli przestrzennych.

Wyniki symulacji (gier) zdominowane są przez mapy wizualizujące wynik przestrzenny oraz przebiegi czasowe wyrażające zależność udziału danego fenotypu w populacji od numeru generacji gry.

Choć liczba wyników przestrzennych oraz przebiegów czasowych jest znaczna, to w pracy brakuje jasnej ścieżki wnioskowania prowadzącej do jednoznacznych konkluzji. Jako przykład, pierwszy akapit omawiający wyniki na Rysunku 3.1., cyt. *“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 3.1.d) wykrywa agresywny Jastrząb. Z kolei dla zestawu zmiennych  $v = 9$ ,  $c = 6$  dominującym fenotypem pozostaje Jastrząb niezależnie od ilości wymiarów gry (rysunki 3.1f, 3.1h). Dodatkowo, w obu przypadkach fenotyp zielony jest usuwany”*. Wyniki opisywane są w ten sposób, a to jest niewystarczające, aby odpowiedzieć na pytanie: co w związku z tym ?

Ponadto, nie jest jasne, dlaczego:

- dobrano takie, a nie inne parametry rozpoczynające symulację oraz limit generacji,
- wykresy mają różne opisy osi:
  - Częstość(Generacja),
  - frequency of occurrences(time[h]),
  - Frequency(Generation),
- na wykresach występuje zmienna liczba generacji, m.in. 25, 50, 75, 100, 140, 200, 300, 500.

Dyskusja wyników jest merytorycznie spójna z tezą pracy, wskazuje na różnice między podejściami, ale brakuje ilościowych miar wykazujących te różnice, a w szczególności brakuje porównania z danymi rzeczywistymi.

W pracy stosowane są głównie wizualne porównania jakościowe, co prowadzi do sformułowań dyskusyjnych, ponieważ opierają się na porównaniach jakościowych bez miar ilościowych. Przykładem jest, cyt.: *“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”*. Oba rysunki stosują inną konfigurację kolorystyczną, mają inne wymiary (skalę) i jeden z nich ma oznaczenie stref. Mimo tego i tak z łatwością dostrzec można, że mają co najmniej dyskusyjne podobieństwo charakteru zmian.

## **Praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników badań**

Wyniki uzyskane w pracy mogą mieć praktyczne zastosowanie w następujących obszarach:

1. Dobór terapii uzależniony od fenotypu dominującego z uwzględnieniem heterogeniczności i warunków środowiskowych.
2. Realistyczne modelowanie dynamiki nowotworów, w tym nawrotów po resekcji.
3. Modelowanie wpływu aplikowanej terapii, projektowanie schematów przełączania terapii, określanie miejsc iniekcji terapii dokanałowych.
4. Wykonane w ramach pracy oprogramowanie GaTher3DEvo umożliwia prowadzenie symulacji (eksperymentów obliczeniowych) w zakresie przestrzennych gier ewolucyjnych o zróżnicowanych konfiguracjach.

## **Nieprawidłowości, które pojawiły się w ocenianej rozprawie doktorskiej**

Praca zawiera liczne, choć drobne nieprawidłowości edytorskie:

1. Niezrozumiały opis: Rysunek 3.2: Krex2007-xhPorównanie wyników.
2. Rysunek 5.6. jest dwa razy lub występuje podwójna numeracja.
3. Brak konsekwencji wyrażenia wzorów (a) - (g) z wzorami (h) - (k).
4. W Tabeli 5.1. jest błąd przy zapisie 0/5.
5. Cyt.: "Ostatnia wersja pojawiła się w 216 roku i nie była od tego czasu rozwijana".

## **Ocena oryginalności rozwiązania problemu naukowego**

Praca jest prezentacją wyników symulacji wykonanych autorskim oprogramowaniem, które powstało jako rozwinięcie narzędzia innego autora (wskazanego w pracy).

Temat ewolucyjnych gier przestrzennych jest znany i dobrze ugruntowany od lat '90 ubiegłego wieku, czego przykładem może być praca: Nowak, M., May, R. Evolutionary games and spatial chaos. Nature 359, 826–829 (1992). <https://doi.org/10.1038/359826a0>.

Temat ewolucyjnych gier przestrzennych opartych na strategii Jastrzęb-Gołąb także znana jest od dawna, opisano ją na przykład w pracy: Killingback, T., & Doebeli, M. (1996). Spatial Evolutionary Game Theory: Hawks and Doves Revisited. Proceedings: Biological Sciences, 263(1374), 1135–1144. <http://www.jstor.org/stable/50511>.

Zastosowanie ewolucyjnych gier przestrzennych ze strategią Jastrzęb-Gołąb do modelowania procesów nowotworowych jest opisane na przykład w pracy: Laruelle, A., Rocha, A., Manini, C. et al. Effects of Heterogeneity on Cancer: A Game Theory Perspective. Bull Math Biol 85, 72 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11538-023-01178-9>.

W zakresie modelowania zmian nowotworowych raka prostaty i glejaka, co stanowi istotę recenzowanej pracy, należy uznać, że ewolucyjna gra przestrzenna jest oryginalnym rozwiązaniem tak postawionego problemu naukowego.

**Ocena, czy rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej**

W zakresie wiedzy dotyczącej teorii gier/EGT, heterogeniczności nowotworów i wynikających z tego konsekwencji klinicznych, w zakresie przeglądu narzędzi do symulacji (np. Morpheus) rozprawa wskazuje na zorientowanie teoretyczne autorki w dyscyplinie inżynieria biomedyczna, a w szczególności w zakresie biologii i symulacji.

Samodzielność i kompetencje badawcze potwierdzone są opracowanym i wykorzystanym autorskim narzędziem GaTher3DEvo, które obejmuje różne reguły aktualizacji i reprodukcji. Zaraportowane w pracy wyniki z przeprowadzonych eksperymentów na różnych modelach nowotworowych także to potwierdzają.

Ponadto, w treści pracy znajduje się informacja o aktywnym publikowaniu wyników, co dodatkowo potwierdza umiejętność do samodzielnego prowadzenia pracy

**Inne informacje lub uwagi istotne dla wyrażonego stanowiska zawartego w recenzji.**

1. W pracy nie ma konwencji rozwijania akronimów, w tym np. dla ESS, MSEG, czy MGMT.
2. We wzorze dotyczącym dostosowania komórek w siatce zdefiniowano, ale nie zastosowano (np. jako argument funkcji) zmiennej  $p$ .
3. Występuje kolizja oznaczeń z użyciem litery D w obrębie kontekstu, tzn. raz jest to udział Gołębi w populacji, innym razem jest to parametr macierzy wypłat.
4. W pracy przyjęto wartości  $v = 6$  i  $c = 9$ , ale w żadnym miejscu nie wyjaśniono, jak te wartości zostały ustalone.
5. Brak jest uzasadnienia, kiedy zastosowanie ma sąsiedztwo von Neumanna, a kiedy Moore'a.

**Szczegółowo wymienione wszystkie zauważone błędy oraz niesłuszne lub niedokładne sformułowania**

1. Wzór na średnie wartości dostosowań jest błędny, a w tekście brakuje opisu jego elementów.
2. Tabela 1.1. oraz Tabela 1.2. są niespójne w zakresie orientacji (transpozycji).
3. Cyt.: *"probabilistyczna - wybierany jest sąsiad, którego iloraz wartości dostosowania podzielony przez sumę dostosowań sąsiadów jest najwyższy;"* - to opis metody, która jest deterministyczna i prowadzi do wyboru maksymalnego.
4. W opisie Tabeli 4.2. jest, cyt. *"[...] do elementów na przekątnej dodano 0.1 [...]"*, a nie do wszystkich elementów na przekątnej dodano 0,1, a jednocześnie wartość tę dodano do niektórych elementów poza przekątną.
5. W podsumowaniu znajduje się stwierdzenie, że cyt. *"modele trójwymiarowe umożliwiają uzyskanie wyników symulacyjnych bliższych rzeczywistości niż modele dwuwymiarowe;"*, ale w pracy nie przedstawiono walidacji z danymi rzeczywistymi na

bazie metryki dopasowania wyników symulacyjnych do danych eksperymentalnych, nie ma też takiego porównania metryką wyników 2D z 3D.

## **Konkluzja**

Na podstawie analizy przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Hajdowskiej pt. „Ewolucyjne gry przestrzenne w modelowaniu zjawisk nowotworowych” stwierdzam, że Autorka zrealizowała ciekawy i spójny temat badawczy. W ramach pracy opracowała oprogramowanie stanowiące laboratorium badawcze, przeprowadziła eksperymenty w postaci symulacji obliczeniowych oraz zestawiała i zinterpretowała wyniki w celu weryfikacji postawionej hipotezy. Szczególnie wartościowe jest zauważenie i uwzględnienie uwarunkowań przestrzennych, w tym stref zasobów oraz geometrii zasobów, które istotnie wpływają na dynamikę fenotypów. Praca wnosi wkład metodyczny i aplikacyjny oraz stanowi punkt wyjścia do dalszych badań.

Zgłoszone w recenzji uwagi w większości dotyczą doprecyzowania metodyki, konsekwencji wnioskowania oraz redakcji i nie podważają zasadniczej wartości naukowej pracy.

**W mojej ocenie rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, w szczególności prezentuje samodzielność badawczą, jest poprawna merytorycznie i zawiera elementy oryginalności. Na tej podstawie wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Katarzyny Hajdowskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora, w tym do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.**

Kraków, 27.12.2025 r.

.....  
(Dr hab. inż. Krzysztof Rzecki, prof. AGH)