

dr hab. Zuzanna Szymańska, prof. Uniwersytetu Warszawskiego
Interdyscyplinarne Centrum Modelowania
Matematycznego i Komputerowego,
Uniwersytet Warszawski,

Recenzja Pracy Doktorskiej

Autor: mgr inż. Katarzyna Hajdowska

*Tytuł Pracy: „Ewolucyjne gry przestrzenne w modelowaniu zjawisk
nowotworowych”*

Promotor: dr hab. inż. Damian Borys, prof. Politechniki Śląskiej

Recenzję rozprawy doktorskiej sporządzono na prośbę Przewodniczącego Rady Dyscypliny Inżynierii Biomedycznej Politechniki Śląskiej Prof. dr hab. inż. Roberta Michnika, wyrażoną w piśmie RDIB.002.35.2025 z dnia 16 października 2025 roku.

Charakterystyka Rozprawy

Rozprawa doktorska „Ewolucyjne gry przestrzenne w modelowaniu zjawisk nowotworowych” została przygotowana przez panią mgr inż. Katarzynę Hajdowską w Katedrze Inżynierii i Biologii Systemów Politechniki Śląskiej. Autorka rozprawy sformułowała tezę, zgodnie z którą uwzględnienie przestrzennej heterogeniczności oraz istnienia struktur środowiskowych, w tym obszarów o zróżnicowanej dostępności substancji odżywczych, umożliwia uzyskanie znacząco bardziej realistycznego opisu progresji nowotworu w porównaniu z klasycznymi, nieprzestrzennymi modelami opartymi na równaniach replikatorów.

Dorobek naukowy mgr inż. Katarzyny Hajdowskiej został przedstawiony w rozprawie doktorskiej oraz w zbiorze publikacji:

1. Hajdowska, K., Swierniak, A., and Borys, D.: „Modeling changes in genetic heterogeneity using games with resources”. Computer methods and programs in biomedicine, 270, (2025), 108916.
2. Hajdowska, K., Student, S., and Borys, D.: „Graph based method for cell segmentation and detection in live-cell fluorescence microscope imaging”. Biomedical Signal Processing and Control, 71, (2022), 103071.
3. 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 : PCBEE. Warsaw, May 19-21, 2021. Abstract book, (2021), 56.

4. 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.

Rozprawa doktorska składa się z siedmiu rozdziałów. Obejmują one kolejno: wprowadzenie zawierające przegląd literatury przedmiotu, przedstawienie zastosowanej metodologii badawczej, omówienie modelu Jastrząb–Gołąb, prezentację modelu raka prostaty, opis modelu glejaka mózgu, opis modelu ewolucyjnej terapii naprzemiennej, a także rozdział podsumowujący. Pracę uzupełnia apendyks.

W rozdziale 1 – **Wstęp** – autorka przedstawia podstawy teoretyczne oraz kontekst badawczy pracy. Rozdział rozpoczyna się od wprowadzenia do klasycznej teorii gier, po czym omówione zostają jej rozszerzenia w postaci teorii gier ewolucyjnych. Następnie autorka charakteryzuje nowotwory jako układy biologiczne o wysokim stopniu heterogeniczności oraz przedstawia motywacje do ich modelowania. W dalszej części zaprezentowano dotychczasowe podejścia do modelowania nowotworów w ramach teorii gier, ze szczególnym uwzględnieniem modeli ewolucyjnych. Rozdział zawiera również przegląd dostępnego oprogramowania wykorzystywanego w badaniach opartych na teorii gier. Całość zamyka sformułowanie celu pracy oraz tezy badawczej.

W rozdziale 2 – **Metodologia** – autorka przedstawia narzędzia oraz metody badawcze wykorzystane w rozprawie. Rozdział rozpoczyna się opisem autorskiego programu GaTher3DEvo, stanowiącego podstawowe narzędzie symulacyjne pracy. Następnie omówiony zostaje zastosowany algorytm, wraz z jego założeniami oraz schematem działania. W kolejnej części scharakteryzowano implementację programu GaTher3DEvo w języku Python. Autorka opisuje również wykorzystane siatki gry, które determinują strukturę przestrzenną analizowanych modeli. Rozdział zamyka krótki opis badanych modeli, stanowiących punkt wyjścia do analiz przedstawionych w kolejnych częściach rozprawy.

W rozdziale 3 – **Model Jastrząb–Gołąb** – autorka prezentuje szczegółową analizę klasycznego modelu Jastrząb–Gołąb w ujęciu przestrzennym. W pierwszej części omówiono wersję modelu nieuwzględniającą zasobów środowiskowych, stanowiącą punkt odniesienia dla dalszych analiz. Następnie wprowadzono rozszerzenie modelu o jawne uwzględnienie zasobów, co pozwala na bardziej realistyczny opis interakcji pomiędzy strategiami. Kolejna część poświęcona jest badaniu wpływu heterogeniczności przestrzennej zasobów na dynamikę układu oraz stabilność obserwowanych strategii. Rozdział zamyka dyskusja uzyskanych wyników, w której autorka interpretuje je w kontekście teorii gier ewolucyjnych oraz odnosi do wyników prezentowanych w literaturze przedmiotu.

W rozdziale 4 – **Model raka prostaty** – autorka przedstawia ewolucyjny, przestrzenny model raka prostaty. Rozdział rozpoczyna się opisem założeń modelu, w tym przyjętych strategii komórkowych, interakcji między nimi oraz parametrów środowiskowych. Następnie zaprezentowane zostają wyniki symulacji numerycznych, ilustrujące dynamikę rozwoju nowotworu w różnych scenariuszach modelowych. W

końcowej części rozdziału autorka dokonuje dyskusji otrzymanych rezultatów, odnosząc je zarówno do biologicznych interpretacji modelu, jak i do wyników dostępnych w literaturze przedmiotu.

W rozdziale 5 – **Model glejaka mózgu** – autorka analizuje przestrzenny model glejaka, koncentrując się na roli czynników środowiskowych w dynamice rozwoju nowotworu. W pierwszej części przedstawiono model glejaka nieuwzględniający obecności naczyń krwionośnych, który stanowi punkt odniesienia dla dalszych analiz. Następnie zaprezentowano rozszerzenie modelu o jawne uwzględnienie naczyń krwionośnych, co pozwala na opis wpływu zróżnicowanej dostępności tlenu i substancji odżywczych na zachowanie populacji komórek nowotworowych. Rozdział zamyka dyskusja uzyskanych wyników, w której autorka interpretuje je w kontekście biologii glejaka oraz odnosi do istniejących modeli i wyników znanych z literatury.

W rozdziale 6 – **Model ewolucyjny terapii naprzemiennych** – autorka przedstawia model ewolucyjny opisujący wpływ strategii terapeutycznych na dynamikę populacji komórek nowotworowych. Rozdział rozpoczyna się opisem założeń modelu, w tym mechanizmów działania terapii oraz sposobu ich implementacji w ujęciu przestrzennym. Następnie zaprezentowane zostają wyniki symulacji numerycznych, ilustrujące efekty stosowania terapii naprzemiennych w różnych scenariuszach modelowych. W końcowej części rozdziału autorka dokonuje dyskusji otrzymanych rezultatów, odnosząc je do koncepcji terapii ewolucyjnej oraz do aktualnego stanu badań w tym obszarze.

W rozdziale 7 – **Podsumowanie** – autorka syntetyzuje wyniki przeprowadzonych badań, zestawiając wnioski z analiz poszczególnych modeli. Rozdział podkreśla znaczenie uwzględnienia heterogeniczności przestrzennej oraz czynników środowiskowych w modelowaniu dynamiki nowotworów, a także wskazuje na praktyczne implikacje zaproponowanych modeli w kontekście badań nad terapiami ewolucyjnymi.

Pracę uzupełnia **Apendyks**, w którym zamieszczono szczegółowe wyniki symulacji przestrzennych. Zawarto w nim między innymi: wyniki gier przestrzennych dla funkcji okresowych oraz funkcji $r(H)$ w modelu Jastrząb–Gołąb z zasobami (badanie heterogeniczności) oraz wyniki symulacji dla modelu glejaka mózgu nieuwzględniającego naczyń krwionośnych przy zastosowaniu siatki gry w postaci naczyń krwionośnych. Materiały te stanowią rozszerzenie wyników prezentowanych w głównych rozdziałach rozprawy i umożliwiają dokładniejszą ich weryfikację.

Ocena merytoryczna

Rozdział 1 stanowi poprawnie skonstruowane i w przeważającej mierze przejrzyste wprowadzenie do problematyki rozprawy. Autorka przedstawia podstawowe pojęcia klasycznej teorii gier oraz teorii gier ewolucyjnych, tworząc niezbędne tło teoretyczne dla dalszych analiz. Wprowadzenie to jest zasadniczo klarowne, choć pojęcie

równania replikatorowego mogłoby zostać zaprezentowane w sposób bardziej uporządkowany i jednoznaczny. Ponadto równania zamieszczone na stronie 9 zawierają pewną niespójność notacyjną (oznaczenia (s_i) oraz (x_i)), co może utrudniać ich interpretację.

W dalszej części rozdziału autorka zwięźle omawia najważniejsze cechy chorób nowotworowych oraz ich klasyfikację, ze szczególnym uwzględnieniem problemu heterogeniczności komórkowej. Przegląd literatury dotyczącej modelowania procesów nowotworzenia z wykorzystaniem narzędzi teorii gier należy uznać za adekwatny i dobrze dobrany, podobnie jak omówienie istniejących narzędzi programistycznych służących do symulacji dynamiki choroby. Rozdział zamyka jasno i precyzyjnie sformułowany cel pracy oraz teza badawcza, które logicznie wynikają z przedstawionego wcześniej kontekstu.

W rozdziale 2 autorka przedstawia metodologię zastosowaną w pracy, koncentrując się na opisie programu służącego do przeprowadzania symulacji przestrzennych gier ewolucyjnych dla wybranych modeli. Jak podkreśla autorka, zaproponowane narzędzie ma charakter nowatorski, gdyż stanowi obecnie jedyne oprogramowanie umożliwiające zarówno wykonywanie obliczeń, jak i wizualizację wyników dla trójwymiarowych siatek gier przestrzennych. Istotną zaletą programu jest jego zastosowanie do obliczeń równoległych, co ma kluczowe znaczenie przy prowadzeniu złożonych symulacji numerycznych.

Autorka opisuje działanie programu, w tym strukturę danych wejściowych, sposób obliczania dostosowania komórek, mechanizmy wyboru komórek do reprodukcji i zastąpienia, a także interfejs użytkownika. W dalszej części rozdziału omówiono testowane geometrie obliczeniowe: w przypadku modeli trójwymiarowych są to m.in. kula, pojedyncze naczynie krwionośne oraz rozgałęzione naczynie krwionośne. Rozdział zamyka zestawienie analizowanych modeli, obejmujące różne warianty modelu Jastrząb–Gołąb, modele raka prostaty i glejaka mózgu, a także model terapii naprzemiennej. Niektóre elementy opisu metodologii zostały przedstawione dość skrótowo. Przykładowo, opis probabilistycznego mechanizmu reprodukcji komórek, sformułowany jako „wybierany jest sąsiad, którego iloraz wartości dostosowania podzielony przez sumę dostosowań sąsiadów jest najwyższy”, mógłby zostać doprecyzowany, aby uniknąć ewentualnych niejednoznaczności interpretacyjnych. Ponadto w pracy brakuje szerszego omówienia i interpretacji uzyskiwanych założeń, co utrudnia pełną ocenę ich znaczenia z punktu widzenia modelowanych procesów.

Rozdział 3 stanowi wprowadzenie do zagadnień omawianych w pracy na przykładzie toy-model Jastrząb–Gołąb. Autorka analizuje dwie wersje tego modelu: wariant nieuwzględniający zasobów oraz wariant z zasobami, a następnie, w przypadku drugiego z nich, koncentruje się na badaniu heterogeniczności populacji w ujęciu przestrzennym. Analiza wzorców przestrzennych różnych fenotypów komórkowych w kontekście modelowania progresji nowotworowej jest niewątpliwie kierunkiem zasadnym i dobrze uzasadnionym.

Należy jednak zauważyć, że w rozdziale położono stosunkowo duży nacisk na prezentację wyników symulacji, podczas gdy zagadnienia związane z ich interpretacją zostały potraktowane w sposób skrótowy. Bardziej rozbudowana dyskusja uzyska-

nych rezultatów mogłaby ułatwić ich powiązanie z procesami biologicznymi oraz wzmocnić wnioski płynące z przeprowadzonych analiz.

W rozdziale 4 Autorka przedstawia model raka prostaty oparty na rozwiązaniach zaczerpniętych z literatury. Rozdział rozpoczyna się opisem założeń modelu oraz zaproponowanych przez Autorkę rozszerzeń. Pozytywnie należy ocenić dążenie do odniesienia modelu do uwarunkowań rozwoju rzeczywistego nowotworu oraz próbę ich zobrazowania w ramach symulacji. Jednocześnie należy zauważyć, że mimo ogólnie poprawnego opisu, w prezentacji modelu pojawiają się pewne niejasności, które zostały wskazane w części poświęconej pytaniom. Ponadto, podobnie jak w innych częściach pracy, warstwa interpretacyjna uzyskanych wyników została potraktowana dość skrótowo, co ogranicza pełną ocenę ich znaczenia w kontekście biologicznym.

Z kolei w rozdziale 5, na początku, Autorka przedstawia zmodyfikowany model glejaka mózgu, oparty na modelu znanym z literatury. Rozdział rozpoczyna się omówieniem biologicznych podstaw rozróżnienia poszczególnych fenotypów nowotworowych. Choć przedstawiony opis od strony biologicznej jest zasadniczo poprawny, zabrakło w nim jednoznacznego i systematycznego zdefiniowania stosowanych pojęć, w szczególności *explicite* sformułowanych definicji poszczególnych oznaczeń fenotypów. Przykładowo, nie zostało jasno wyjaśnione, co dokładnie oznacza skrót AG w odniesieniu do fenotypów glejaka. Dodatkowo, parametry modelu (k), (n) oraz (c) zostały opisane w kontekście kosztów dostosowania ponoszonych przez poszczególne fenotypy (np. „zmienna (n) oznacza koszt dostosowania poniesiony przez nieglikolityczną komórkę, by funkcjonować w kwaśnym środowisku”). Nie jest jednak w pełni jasne, w jaki sposób ta interpretacja parametrów przekłada się na konstrukcję macierzy wypłat, w której element w (i)-tym wierszu i (j)-tej kolumnie określa prawdopodobieństwo proliferacji komórki o (i)-tym fenotypie po interakcji z komórką o fenotypie (j)-tym. W dalszej części rozdziału Autorka przechodzi do znacznie bardziej interesującej modyfikacji oryginalnego modelu glejaka, polegającej na uwzględnieniu obecności naczyń krwionośnych. W tym ujęciu powiązanie pomiędzy strefami 2, 3 i 4 wyróżnionymi na siatkach obliczeniowych, związanym z nimi dostępem do tlenu oraz poziomem dostosowania poszczególnych fenotypów staje się wyraźniejsze i bardziej przejrzyste.

W rozdziale 6 Autorka przedstawia model terapii naprzemiennych, w którym rozważa dwa typy terapii, tj. chemioterapię oraz immunoterapię, oraz trzy, a nie cztery, jak wskazano w tekście, fenotypy komórek nowotworowych: fenotyp wrażliwy na chemioterapię, fenotyp wrażliwy na immunoterapię oraz fenotyp wrażliwy na oba rodzaje leczenia. Pewien niedosyt pozostawia fakt, że w tym modelu Autorka nie uwzględniła populacji komórek zdrowych. Włączenie tego typu komórek mogłoby przyczynić się do dalszego urealnienia wyników symulacji, w szczególności w przypadku rozważenia warunków początkowych zakładających współwystępowanie i wzajemne oddziaływanie komórek zdrowych oraz nowotworowych.

Rozdział 7 stanowi podsumowanie wyników, które wykazały istotne zalety modeli trójwymiarowych, umożliwiającą uzyskanie wyników symulacyjnych bliższych

rzeczywistości niż w przypadku modeli dwuwymiarowych. Dodatkowo wykazano, że interakcje przestrzenne wpływają na dynamikę guza w sposób, którego nie da się uchwycić przy pomocy klasycznych równań replikatorów. Analiza wykazała również, że rozmieszczenie zasobów ma istotny wpływ na częstość występowania poszczególnych fenotypów oraz że w pewnych warunkach dochodzi do stabilizacji wyników, co może mieć znaczenie dla projektowania terapii celowanych.

Rozprawę uzupełnia apendyks zawierający wyniki niezamieszczone w zasadniczej części pracy oraz szczegółowa bibliografia.

Pytania

1. Czy zastosowanie sąsiedztwa von Neumanna, w którym za sąsiadów uznaje się wyłącznie komórki graniczące z komórką centralną krawędziami, prowadzi do uzyskania odmiennych wyników lub innego tempa zbieżności symulacji w porównaniu z sąsiedztwem Moore'a, w którym za sąsiednie uznaje się również komórki stykające się wierzchołkami? Ponadto, czy obserwowane rezultaty są wrażliwe na wybór innych typów siatek, takich jak siatki heksagonalne w dwóch wymiarach lub tak zwane truncated octahedron w trzech wymiarach?
2. Doceniając przystosowanie zaproponowanego programu do obliczeń równoległych, co ma istotne znaczenie przy realizacji złożonych symulacji numerycznych, można odnieść wrażenie, że kwestia wydajności obliczeniowej oraz skalowalności rozwiązania nie została w pracy opisana w wystarczającym stopniu. Czy autorka mogłaby odnieść się do tych zagadnień?
3. W wynikach symulacji przedstawionych na stronie 30 dla modelu Jastrzęb - Gołąb bez zasobów widoczne są różnice pomiędzy zachowaniem układu w przypadku gry dwuwymiarowej i trójwymiarowej przy parametrach ($v = 6$) oraz ($c = 9$). Dla symulacji dwuwymiarowej (rys. 3.1b) dominującym fenotypem jest strategia Gołębia, natomiast w przypadku symulacji trójwymiarowej (rys. 3.1d) przewagę uzyskuje strategia Jastrzębia. Czy autorka mogłaby skomentować możliwe mechanizmy prowadzące do takiego zróżnicowania wyników?
4. Czy autorka mogłaby uzasadnić wybór siatki gry odpowiadającej przecinającym się naczyniom krwionośnym? Zaproponowana geometria nie wydaje się odpowiadać ani sytuacji rozgałęzienia (bifurkacji), ani zespolenia (anastomozy) naczyń krwionośnych, co rodzi pytanie o jej adekwatność biologiczną w kontekście modelowanych procesów.
5. W modelu raka prostaty jednym z rozszerzeń zaproponowanych przez Autorkę jest wprowadzenie fenotypu jawnie zdrowego. Na podstawie przedstawionego opisu modelu oraz macierzy wypłat nie jest jednak w pełni jednoznaczne, czy w zaproponowanym ujęciu komórki zdrowe mogą proliferować, a jeśli nie, jakie były przesłanki pominięcia takiej możliwości. W tym kontekście warto byłoby

również doprecyzować rolę fenotypu zdrowego w dynamice modelu oraz jego znaczenie dla interpretacji uzyskanych wyników.

6. Na rysunku 4.1, przedstawiającym wyniki symulacji uzyskane z wykorzystaniem programu GaTher3DEvo, w strefie 2 zauważalna jest obecność fenotypu T. W wynikach oryginalnego modelu (choć przedstawiona tam grafika jest stosunkowo mała i nie pozwala na jednoznaczną ocenę) fenotyp ten w tej strefie wydaje się nie występować. Czy Autorka mogłaby odnieść się do tego spostrzeżenia i skomentować możliwe przyczyny zaobserwowanej różnicy?
7. W wynikach modelu raka prostaty symulacje przeprowadzone dla różnych geometrii siatek: kulistej, z pojedynczym naczyniem krwionośnym oraz z przecinającymi się naczyniami krwionośnymi, wykazują różnice w dynamice populacji komórek zdrowych. W części przypadków częstość komórek zdrowych pozostaje w czasie stała, natomiast w innych obserwowany jest jej początkowy spadek, po którym następuje stabilizacja. Czy Autorka mogłaby ustosunkować się do tej obserwacji?
8. W przypadku glejaka mózgu jedną z cech czyniących go szczególnie groźnym nowotworem jest jego silnie naciekający charakter, polegający na przenikaniu komórek nowotworowych w głąb zdrowej tkanki mózgowej. W prezentowanych symulacjach granica pomiędzy tkanką zdrową a nowotworową jest jednak bardzo wyraźnie zaznaczona. Czy autorka mogłaby skomentować tę obserwację? Czy w rozważanym modelu komórki zdrowe są traktowane jako śmiertelne, czy też nie podlegają eliminacji w wyniku interakcji z komórkami nowotworowymi?
9. Nie jest do końca jasne, jakie warunki początkowe zostały przyjęte w symulacjach glejaka: czy w obszarze początkowo zajęтым przez komórki nowotworowe mogą występować również komórki zdrowe, które następnie są stopniowo wypierane, czy też oba typy komórek są od początku wyraźnie rozdzielone przestrzennie. W tym kontekście warto zapytać, czy bardziej naturalnym warunkiem początkowym nie byłoby przyjęcie np. wielowymiarowego, zmodyfikowanego (o ograniczonym nośniku) rozkładu normalnego, lepiej odzwierciedlającego naciekający charakter choroby?

Podsumowanie

Zaproponowane narzędzie symulacyjne GaTher3DEvo, stanowiące podstawę niniejszej rozprawy, jest interesującym rozwiązaniem o potencjalnie istotnych zastosowaniach badawczych. Przestrzenne gry ewolucyjne mają znaczenie nie tylko teoretyczne, lecz również aplikacyjne, ponieważ umożliwiają pogłębione zrozumienie wpływu struktury przestrzennej, heterogeniczności populacji oraz lokalnych interakcji na dynamikę rozwoju guza, a także mogą wskazywać potencjalne kierunki optymalizacji strategii terapeutycznych. Realizacja tego ambitnego celu wymaga jednak w pierwszej kolejności przezwyciężenia kluczowego wyzwania, jakim pozostaje walidacja modeli z wykorzystaniem danych empirycznych. Po dalszym do-

pracowaniu, w szczególności poprzez urealnienie części założeń modelowych oraz uwzględnienie wskazanych uwag, GaTher3DEvo może w przyszłości stanowić wartościowe narzędzie do badań *in silico* nad dynamiką chorób nowotworowych. Nie ulega zatem wątpliwości, że rozprawa podejmuje aktualny problem badawczy. Co więcej, ma ona charakter interdyscyplinarny i należy stwierdzić, że pomimo występowania niedociągnięć, zwłaszcza w warstwie interpretacyjnej modelu, spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (j.t. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.). Biorąc pod uwagę przedstawione wyniki badań, dorobek naukowy Autorki oraz obowiązujące przepisy dotyczące nadawania stopni i tytułów naukowych, rekomenduję dopuszczenie rozprawy do dalszych etapów postępowania doktorskiego przed Radą Dyscypliny Inżynierii Biomedycznej Politechniki Śląskiej.

dr hab. Zuzanna Szymańska

Warszawa, 30 grudnia 2025