

Prof. dr hab. Jerzy Dajka,
Instytut Fizyki,
Uniwersytet Śląski w Katowicach

jerzy.dajka@us.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr inż. Katarzyny Hajdowskiej

„Ewolucyjne gry przestrzenne w modelowaniu zjawisk nowotworowych”

Teoria gier, jak pokazuje historia jej wykorzystania w wielu pozornie odległych od siebie dziedzinach, okazuje się mieć niezwykle uniwersalny charakter. Zaskakująco wiele zjawisk od społecznych po biologiczne daje się modelować językiem teorii gier. Szczególnym i ważnym obszarem jest opis dynamiki i wzrostu nowotworów. Podejście oparte na metodach teorii gier jest dobrze ugruntowaną metodą badawczą, która dotąd pokazała swoją istotną użyteczność w poprawie zrozumienia mechanizmów tworzenia się nowotworów.

Praca doktorska podlegająca recenzji wpisuje się w nurt badawczy, w ramach którego dynamika wzrostu nowotworu opisywana jest językiem gry ewolucyjnej, w której graczami są komórki nowotworu. W odróżnieniu od najbardziej powszechnego podejścia ‘średnio-polowego’, gdzie gra opisana jest modelem dynamicznym opartym na równaniach replikatorowych, w pracy podjęto ambitny plan opisu przestrzennego gry, gdzie dynamika wzrostu opisana jest językiem automatów komórkowych, a symulacje prowadzone przy użyciu autorskiego oprogramowania GaTher3DEvo.

Praca składa się z siedmiu rozdziałów, z których pierwszy to wstęp, zaś ostatni to podsumowanie, obszernego Dodatku, zawierającego liczne wyniki (grafiki), uzupełniające wcześniejszą dyskusję, oraz dobrze dobraną bibliografię, która zawiera wszystkie niezbędne odnośniki do badań wcześniejszych, a jedynym brakiem wydaje się wspomniana we wstępie

historycznym książka "Theory of Games and Economic Behavior" von Neumanna i Morgesterna, o którym chyba zapomniano.

Pierwszy rozdział pracy to Wstęp, który zawiera bardzo dobre wprowadzenie do wybranych własności nowotworów, które są niezbędne do zrozumienia wyników pracy, opis dostępnych narzędzi informatycznych wraz z ograniczeniami oraz jasno sformułowany cel pracy, którym jest uzyskanie „bardziej realistycznego” opisu progresji nowotworów poprzez uwzględnienie cech przestrzennych. Nadto Wstęp zawiera krótkie wprowadzenie do gier ewolucyjnych i ich opisu w języku równań replikatorów. O ile wprowadzenie do nowotworów jest więcej niż wystarczające, to część dotycząca teorii gier jest daleko zbyt uboga. Błędy typograficzne w wyprowadzeniu równań replikatorów zmuszają do sięgnięcia do cytowanej w rozprawie literatury. Jeśli miałbym zasugerować, jak ten fragment rozprawy powinien wyglądać, odesłałbym (na przykład) do pracy „Spatial evolutionary games and radiation induced bystander effect” opublikowanej w Archives of Control Sciences przez M. Krześlaka i A. Świerniaka (cf. 10.2478/v10170-010-0036-1). W mojej ocenie rozprawy doktorskie plasują się gdzieś w połowie drogi między podręcznikami a pracami badawczymi lub monografiami, zatem powinny stanowić, jak tylko to możliwe, zamkniętą i samowystarczającą całość, o wartości naukowej uzupełnionej o walor dydaktyczny.

Rozdział drugi rozprawy zawiera opis metod badawczych. W szczególności znaleźć tam można opis narzędzia GaTher3DEvo, które opracowane zostało na potrzeby badań zawartych w rozprawie i służy do symulacji przestrzennych gier ewolucyjnych. Oprogramowanie jest otwarte i można go znaleźć w serwisie GitHub. Oprócz wstępnego opisu programu, w rozdziale można znaleźć algorytm, który implementuje się do symulacji. Niestety, po raz kolejny opis zawarty w rozprawie jest bardzo oszczędny i miejscami niejasny. Odniesienie do „wzoru 2.2.1” jest mylące, gdyż dotyczy, jak się domyślam, wzoru (1) w rozdziale 2.2.1. Zrozumienie algorytmu jest kluczowe dla oceny wartości wyników opartych na symulacjach, zatem wszelkie niejasności są tutaj bardzo szkodliwe. Detale takie jak brak definicji sąsiedztw (von Neumanna i Moora) nie jest pomocny. Definicje te można znaleźć w dalszej części rozprawy, co nadaje jej charakter nieliniowy, znacząco utrudniając percepcję. Z drugiej strony listing pliku wejściowego jest szczegółem o niekluczowym znaczeniu. Aby choć w zarysie zrozumieć działanie GaTher3DEvo sięgnąłem do

repozytorium <https://github.com/aKempski01/3dEVO-python> , na które trafiłem drogą pośrednią, przez <https://codeocean.com/capsule/3400071/tree/v1>. Opis algorytmu, który tam się znajduje, stanowi wystarczające uzupełnienie do zrozumienia dalszych etapów rozprawy bez konieczności studiowania kodów źródłowych. Niezależnie od tego, przeglądając repozytorium, nigdzie nie natrafiłem na ślad potwierdzający autorstwo Pani Hajdowskiej. W szczególności nie wiem, jak potencjalny przyszły użytkownik GaTher3DEvo powinien cytować użycie tego oprogramowania. Repozytorium wskazuje dwu „Contributors” i nijak nie da się ustalić, czy któryś z nich jest Panią Hajdowską. Problem jest poważny, gdyż w rozprawie GaTher3DEvo jest explicite wskazany jako autorskie narzędzie opracowane na potrzeby pracy, co stanowczo wymaga wyjaśnienia.

W dalszej części rozprawy przedstawione zostały wybrane wyniki dla czterech modeli. I tak, w rozdziale trzecim badany jest archetyp gier ewolucyjnych: model jastrzęb-gołąb. W kolejnych rozdziałach badania dotyczą nowotworów prostaty, glejaka mózgu oraz zastosowania terapii naprzemiennych w leczeniu nowotworów. Zaprezentowane wyniki wskazują na istotne różnice w predykcji zachowań nowotworów w zależności od wymiarowości problemu (2D, 3D) oraz ewentualnych więzów (naczyni krwionośnych o geometrii sferycznej lub cylindrycznej). W każdym z przypadków należy zgodzić się z tezą pracy, głoszącą istotną użyteczność gier przestrzennych w modelowaniu własności istotnie niedostępnych modelom średniopółkowym opartym na równaniach replikatorów. W każdym z modeli przedstawiono ciekawe wyniki zależne nie tylko od wymiarowości problemu, ale również od geometrii więzów i, co bardzo istotne, od dostępności zasobów. Praca zawiera dużo wyników zaprezentowanych w jasny, graficzny sposób. Brakuje jednak zastawień otrzymanych wyników jakościowych oraz uzasadnień dla zastosowanych wartości parametrów. W szczególności nie wiadomo, co wpływało na wybór maksymalnej liczby generacji w modelowaniu. O ile dla równań replikatorów można, opierając się na klasycznych metodach, określić zachowanie asymptotyczne i stabilność ewentualnych położeń równowagi, w przypadku modeli opartych na automatach komórkowych, implementowanych przez GaTher3DEvo, sytuacja jest oczywiście trudniejsza. Niezależnie od tego, uzupełnienie dyskusji o zachowanie asymptotyczne badanych gier, choćby oparte na intuicjach obliczeniowych, byłoby wartościowym dodatkiem. Brak również wyczerpującej analizy porównawczej wyników gier przestrzennych z wynikami

otrzymanymi dla równań replikatorów. Najpełniej analiza przeprowadzona jest dla modelu jastrzęb-gołąb, gdzie rozwiązania średniopolowe są zaprezentowane. Brak jednak analizy i wniosków. W szczególności wykresy średniopolowe przedstawiają zależność częstości występowania dwu typów ‘graczy’ w populacji w zależności od czasu wyrażonego w godzinach, tymczasem wyniki ‘przestrzenne’ zależne są od liczby generacji. Użycie różnych jednostek znacząco utrudnia porównanie. Czy w przypadku dynamiki nowotworu nie można określić skali czasowej, na której widzimy, powiedzmy, 100 generacji komórek? Takie skalowanie pozwoliłoby na porównanie uzyskanych wyników z wynikami dla równań replikatorów. Jednak nawet przy założeniu braku takiej możliwości, można pochylić się nad własnościami jakościowymi rozwiązań równań średniopolowych. O ile w przypadku raka prostaty elementy takiego porównania można znaleźć w dyskusji, o tyle w przypadku glejaka są one praktycznie nieobecne. Zachowania asymptotyczne nie są jedynymi cechami jakościowymi, które można porównać. Podobne porównania mogą obejmować, na przykład, ewentualne bifurkacje (np. typu Hopfa), jeśli mamy z nimi do czynienia w dynamice replikatorów. W przypadku modelu dla raka prostaty odniesienie do pracy [164] jest niewystarczające, tym bardziej, że nie wskazano, jakie parametry miał model badany w porównywanej pracy. Analiza porównawcza z pracą [20] dla glejaka jest również bardzo oszczędna. Zaprezentowana dyskusja ogranicza się do wskazania ogólnego podobieństwa wyników, bez uwzględnienia zachowania dla małej i średniej liczby generacji, gdzie wyniki uzyskane przez GaTher3DEvo są w widocznym stopniu niemonotoniczne dla zaprezentowanych parametrów modelu. Można jedynie domniemywać, czy cecha ta może wpływać na ewentualne terapie. W rozprawie słusznie podkreślono, że uwzględnienie zasobów wprowadza do modelu nową jakość. W szczególności wskazano na formalną analogię z zagadnieniem sterowania w pętli zamkniętej. Szkoda, że nie porównano ewentualnych klas sterowań dopuszczalnych w modelach równań replikatorów i modelach gier przestrzennych. Być może są różne? Ostatni z modeli badanych w ramach rozprawy obejmuje zagadnienie terapii naprzemiennych. Rozdział ten jest, w mojej ocenie, najważniejszy w całej pracy, Uzyskane wyniki wskazują, że dalsze rozwijanie tego kierunku badawczego jest ważne dla lepszego zrozumienia nowoczesnych terapii leczenia nowotworów. Jakkolwiek brak jest analizy porównawczej z modelem stosującym równania replikatorów, uzyskane wyniki uważam za ważne dla rozwoju dziedziny, ciekawe i nowatorskie.

Rozprawę kończy podsumowanie, w którym Autorka wskazuje na obszary, które mogą stanowić naturalną kontynuację prowadzonych badań. Zaproponowane kierunki są obiecujące, gdyż oprócz poszerzenia klasy badanych układów ich wyniki mogą stanowić wstęp do skutecznych badań dynamiki wzrostu nowotworów. Warto jednak zaznaczyć, że twierdzenie, że zaproponowane modelowanie oparte o przestrzenne gry ewolucyjne jest „bardziej realistyczne” niż metody ‘klasyczne’, do momentu walidacji eksperymentalnej, pozostaje hipotezą. Oczywiście uwzględnienie wymiarów przestrzennych w przypadku modelowania zjawisk, które zachodzą w przestrzeni stanowi obiecujący krok, jednak należy zaznaczyć, że modele gier ewolucyjnych nie są jedynymi kandydatami do zastąpienia modeli klasycznych: można tu wskazać szeroką klasę modeli strukturalnych lub badane przez fizyków teoriopolewe modele populacyjne na sieciach.

W recenzji, oprócz wskazania zalet badanego modelu i uzyskanych wyników, zamieściłem szereg uwag krytycznych oraz aspektów wymagających lub wartych wyjaśnienia. Jestem jednak przekonany, że w trakcie obrony uda się odpowiedzieć na wszystkie z nurtujących mnie dziś pytań. Stwierdzam zatem, że rozprawa, którą recenzuję, spełnia w mojej ocenie standardy stawiane rozprawom doktorskim, zarówno ustawowe (to jest zgodne z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, z późniejszymi zmianami) jak i te zwyczajowe. **Wnoszę zatem o dopuszczenie Pani Katarzyny Hajdowskiej do dalszych etapów postępowania** o nadanie stopnia doktora.

Z poważaniem,

Jerzy Dajka