

Katarzyna A. Rejniak, PhD  
Associate Professor  
Mathematical Oncology Department  
12902 Magnolia Dr. Tampa FL, USA

Tampa, dn. 18 grudnia, 2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Adriana Kłuska  
pt. "Using supermodeling in computer simulation of cancer dynamics"  
napisaną pod opieką naukową prof. Witolda Dzwiniela.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska przygotowana przez Pana mgr inż. Adriana Kłuska jest pracą wszechstronną, zawierającą matematyczny opis nowej metody badawczej umożliwiającej synchronizację modelu komputerowego z danymi rzeczywistymi (supermodeling), zastosowanie tej metody do symulacji rozwoju nowotworów, także z uwzględnieniem chemioterapii, oraz obszerną dyskusję na temat metod implementacji proponowanych algorytmów w kontekście środowisk obliczeniowych CPU i GPU. Rozprawa ta prezentuje biegłą orientację Doktoranta w zagadnieniach związanych z matematycznymi i obliczeniowymi aspektami metod badawczych dotyczących symulowania złożonych systemów biologicznych: konstruowania modelu, szybkich i efektywnych implementacji i synchronizacji z danymi rzeczywistymi. Podjęty temat jest niezmiernie aktualny dla zastosowań symulacji komputerowych do modelowania terapii przeciwnowotworowych, a zaprezentowane metody stanowią rygorystyczne podstawy teoretyczne do przyszłych zastosowań symulacji komputerowych w onkologii klinicznej.

Przedstawiona praca liczy 112 stron i napisana jest w języku angielskim. Praca została napisana przejrzyście, a jej układ nie budzi większych zastrzeżeń.

### **Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie**

Niniejsza rozprawa doktorska zawiera opis, analizę i zastosowanie metody badawczej zwanej supermodelowaniem. Metoda ta polega na połączeniu kilku uproszczonych częściowo sparametryzowanych podmodeli bazowych, w taki sposób, by znacznie przyspieszyć proces asymilacji pełnego modelu komputerowego z danymi rzeczywistymi i by znacznie zmniejszyć czas niezbędny do ukończenia symulacji pełnego modelu komputerowego. Sama metoda została zaprojektowana poprzednio do modelowania zmian klimatologicznych. Doktorant wykorzystał tę ideę i zastosował w zupełnie nowym kontekście, tzn. do modelowania w dziedzinie onkologii, przystosował tę metodę to zagadnień związanych z modelowaniem rozwoju nowotworów i wprowadził nowatorski schemat powiązań podmodeli oparty na synchronizacji poprzez jedną najbardziej wrażliwą zmienną dynamiczną.

Podjęta tematyka badawcza i nowa metodologia zaproponowana przez Doktoranta są niezwykle istotne dla rozwoju dziedziny obliczeń, symulacji i modelowania komputerowego. Stanowią też ważny wkład w teoretyczne podstawy zastosowań symulacji komputerowych w onkologii klinicznej. Jednym z dylematów modelowania komputerowego w onkologii jest kompromis pomiędzy realizmem modeli a czasem potrzebnym na wykonanie obliczeń. Proste i szybkie modele nie są w stanie symulować systemów rzeczywistych, a bardziej realistyczne modele są czasochłonne i zawierają dużą liczbę parametrów i współczynników, które muszą być równocześnie określone. Nowa metodologia zaproponowana przez Doktoranta może pozwolić na rozwiązanie tego dylematu poprzez szybszą synchronizację modeli z danymi indywidualnych pacjentów, i może umożliwić wykorzystanie bardziej realistycznych trójwymiarowych modeli komputerowych w onkologii klinicznej.

### **Struktura rozprawy**

Przedstawiona rozprawa doktorska zawiera sześć rozdziałów.

W pierwszym rozdziale „Introduction” Doktorat przedstawia motywację swojej pracy wskazując dwa istotne aspekty, które stoją na przeszkodzie szerszego wykorzystywania modelowania komputerowego w praktyce lekarskiej, pomimo prawie 50-letniej historii projektowania matematycznych modeli nowotworów. Jednym z powodów są niewłaściwe i zbyt czasochłonne metody synchronizowania modeli komputerowych z danymi rzeczywistymi, drugim są same modele komputerowe, które są często nieadekwatne i nie oddające biologicznej rzeczywistości. Nowatorskie rozwiązanie obu tych aspektów w kontekście modelowania nowotworów są przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej.

Drugi rozdział „Supermodels in simulations of complex systems” przedstawia różne techniki modelowania wielkoskalowych systemów biologicznych i metody asymilacji danych, uwzględniając ich techniczne i obliczeniowe ograniczenia. Doktorant omawia także matematyczne podstawy metody supermodelowania i konkretny przykład zastosowania tej metody do systemu Lorenza.

W trzecim rozdziale “Prognostic system for personalized anti-cancer therapy” Doktorant omawia najpierw ogólną wiedzę dotyczącą biologii raka skóry (czerniaka) i najważniejsze elementy środowiska nowotworu, ze szczególnym uwzględnieniem zmian w krwioobiegu, a także biologiczne procesy komórek rakowych, które powinny być uwzględnione w modelu matematycznym. Następnie Doktorant przedstawia wieloskalowy model ciągły wzrostu raka, bazujący na klasycznych równaniach różniczkowych zwyczajnych oraz omawia techniki modelowania wykorzystujące elementy dyskretne do modelowania komórek rakowych bądź naczyń krwionośnych. Rozdział ten zakończony jest dyskusją na temat jak powinien być zaprojektowany zintegrowany system komputerowy, łączący supermodel matematyczny z danymi rzeczywistymi, który byłby w stanie przewidzieć rozwój nowotworu pod wpływem terapii antyrakowej.

Czwarty rozdział “Efficient model of cancer” zawiera opis i analizę hybrydowego modelu raka skóry łączącego ze sobą elementy ciągłych równań różniczkowych cząstkowych i dyskretnych elementów modelujących naczynia krwionośne. Rozdział ten zawiera również fragmenty algorytmów realizujących wybrane biologiczne procesy lub prezentujące implementacje w środowiskach CPU i GPU. W rozdziale tym Doktorant analizuje także złożoność obliczeniową wybranych algorytmów w celu minimalizacji czasu obliczeń.

W rozdziale piątym „Supermodel of cancer – results and discussion” zaprezentowane są wyniki zastosowania metody supermodelowania do dwóch modeli: nowotworu mózgu (0D) i nowotworu skóry (3D) w trakcie chemioterapii. Rozdział ten zawiera także analizę wrażliwości wyboru współczynników, analizę błędów i zbieżności wyników w porównaniu do wyników dokładnych.

Rozdział szósty „Conclusions and future work” zawiera wnioski końcowe i dalsze plany badawcze, a także spis osiągnięć Doktoranta w badaniach, które były przeprowadzone wspólnie z innymi osobami.

### **Wykorzystana literatura**

Doktorant wykorzystał 213 naukowych pozycji bibliograficznych. Doktorant jest autorem lub współautorem 13 z nich, co jest bardzo dobrym dorobkiem naukowym. Publikacje najnowsze wydane w okresie ostatnich 5 lat (od 2015 roku) stanowią 24.9% (53 pozycji) całości cytowanej literatury, co przy obecnej wysokiej dynamice obiegu wiedzy w nauce jest bardzo dobrym wskaźnikiem. Literatura jest wszechstronna i dobrana prawidłowo. Na podkreślenie zasługuje umiejętność wykorzystywania najnowszej literatury przedmiotu i liczne odwołania do najnowszych badań światowych w podjętej tematyce.

### **Istotne elementy rozprawy**

Treść pracy odpowiada tytułowi, a sposób zredagowania pracy oceniam jako bardzo dobry. Recenzowana praca ma zarówno aspekt poznawczy jak i znaczenie praktyczne. Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczyć należy:

1. ważność i aktualność podjętego tematu realizacji symulacji komputerowych w czasie rzeczywistym, co umożliwi w przyszłości wykorzystanie tych metod w zastosowaniach klinicznych,
2. wszechstronność rozprawy, która zawiera opis modeli matematycznych, przedstawia nowe metody asymilacji danych, a także dogłębną dyskusję na temat szybkich i efektywnych implementacji obliczeniowych,
3. nowatorstwo w dostosowaniu techniki supermodelowania do problemów rozwoju nowotworów poprzez określenie optymalnej liczby podmodeli które można powiązać poprzez tylko jedną zmienną,

4. nowy model nowotworu skóry, który odzwierciedla biologiczną wielowarstwową i trójwymiarową strukturę tkanki skóry i jej ukrwienie, a także interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi i chemioterapią,
5. przeprowadzenie jakościowych analiz na wysokim poziomie, dotyczących wrażliwości wyboru współczynników, analizy błędów i zbieżności wyników w porównaniu do wyników dokładnych,
6. świadomość ograniczeń zaproponowanej metody asymilacji danych i plany rozszerzenia jej do rzeczywistych danych klinicznych, a także rozszerzenie metody supermodelowania to podmodeli, które będą prostsze niż pełen supermodel.

### Uwagi krytyczne

Poniżej wymieniam główne uwagi krytyczne które nasunęły się podczas lektury rozprawy

1. Nazwa podmodel sugeruje, że struktura podmodelu powinna być częścią pełnego modelu. Przetawione przykłady zawierają podmodele, które są identyczne z pełnym modelem, różnią się tylko wartością współczynników. Wobec tego, nazwa modele bliźniacze (twin models) może być bardziej adekwatna w tym przypadku.
2. Wyrażenie „in vitro studies” używane w kontekście procesu angiogenezy jest nieprawidłowe. Wszystkie dane dotyczące funkcjonujących naczyń krwionośnych pochodzą albo z eksperymentów na zwierzętach („in vivo”) albo z ludzkich wycinków rakowych („ex vivo”).
3. Modele dyskutowane w rozdziale 3 i 4, nie są wystarczająco opisane, większość współczynników użytych w tych modelach nie jest zdefiniowane. Opisy modeli powinny być kompletne, nawet jeśli były uprzednio opublikowane.
4. Tabela 4.1 nie zawiera jednostek poza  $\Delta x$ ,  $\Delta t$ , i  $\Delta t^{ves}$ . Jakie są jednostki pozostałych współczynników, a jeśli współczynniki w tej tabeli są bezwymiarowe, to jakie wartości były użyte do ich przeskalowania?
5. W tekście nie opisano jaka jest forma macierzy A, B i C w układzie macierzowym przedstawionym w rycinie 4.14.

### Uwagi redakcyjne

Poniżej wymieniam zauważone usterki redakcyjne.

1. Wyrażenie „heterogeneous discrete-continuous” powinno być zastąpione wyrażeniem „hybrid discrete-continuous”.
2. Strona 14 – “growth/remission/recurrence that mimic the “in vitro”..., wyrażenia „remission” i „recurrence” są pojęciami, które opisują nawrót nowotworu w organizmie żywym (pacjent, mysz), więc właściwym określeniem powinno być „in vivo”.
3. Równania (2.5) i (2.6) – zwykle dolny limit umieszcza się poniżej znaku sumowania, a górny limit powyżej znaku sumowania.
4. Równanie (2.6) – górny limit w całce powinien zawierać  $\Delta t$ .

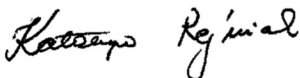
5. Strona 24 – notacja ( $K=200,1,000$ ) jest niejasna.
6. Strona 32 – definicja stanu niedotlenienia komórek (hypoxia) jest nieprecyzyjna. Komórki, które znajdują się w środowisku o małej zawartości tlenu przechodzą w stan wegetacji i są w stanie przetrwać, ale nie dzielą się. Wyrażenie: „it does not have enough oxygen or nutrients to live, but cannot die” powinno zostać doprecyzowane.
7. Strona 35, rycina 3.5, strona 85 – wyrażenie „in vitro” powinno być zastąpione wyrażeniem „in vivo”.
8. Notacja nie jest używana konsekwentnie, występują: „in vitro” i *in vitro*.
9. Strona 43 – wyrażenie „calculation model” powinno brzmieć „computational model”.
10. Strona 44 – „b” jest na pozycji 7 nie 6 w Tabeli 3.1.
11. Strona 72 – tekst zaczynający się od „Another problematic issue of IGA ...” jest powtórzony na stronie 71.
12. Strony 63 i 80 – jakość niektórych ilustracji nie pozwala na odczytanie, co te ilustracje pokazują. W obu przypadkach opis osi Y jest nieczytelny.
13. Bibliografia, pozycja #44 jest niekompletna
14. Bibliografia, pozycja #86 nie zawiera roku wydania i czasopisma

### **Wnioski końcowe**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Adriana Kłuska pt. “Using supermodeling in computer simulation of cancer dynamics” stanowi oryginalne rozwiązanie ważnego problemu naukowego, świadczy o dużej wiedzy w dziedzinie obliczeń, symulacji i modelowania komputerowego i oraz o umiejętnościach niezbędnych do samodzielnego prowadzenia badań. Spełnia zatem wymogi ustawowe. Wnioskuje o dopuszczenie pana magistra inżyniera Adriana Kłuska do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wymienione powyżej uwagi krytyczne i edytorskie w głównej mierze mające charakter marginalny i nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy. Ponadto, biorąc pod uwagę wagę podjętego tematu, zastosowane metody badawcze, oryginalny i nowatorski charakter zaprojektowanych technik, wkład w rozwój komputerowych metod w onkologii, oraz dorobek naukowy Autora, wnioskuje o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej stosowną nagrodą.

Katarzyna Rejniak



Katarzyna A. Rejniak, PhD

Moffitt Cancer Center & Research Institute