

Gliwice, 20.03.2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr inż. Adriana KŁUSKA

“Using Supermodeling in Computer Simulation of Cancer Dynamics”

Promotorzy: prof. dr hab. inż. Witold Dzwinel, prof. dr hab. inż. Paweł Topa

Dziedzina: nauki inżynierjno-techniczne

Dyscyplina: informatyka techniczna i telekomunikacja

Ogólna charakterystyka rozprawy i ocena wyboru tematyki rozprawy

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska składa się z 112 stron tekstu, obejmuje 6 rozdziałów, wykaz cytowanej literatury liczący 213 pozycji, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz publikacji autora, spis symboli i skrótów, spis rysunków, spis tabel.

Praca została napisana w języku angielskim.

Tematyka pracy zogniskowana jest na opisie i rozwijaniu metody czy też paradygmatu supermodelowania układów dynamicznych, w szczególności w zastosowaniu do symulacji rozwoju nowotworów. Metoda supermodelowania została zaproponowana stosunkowo niedawno jako podejście pozwalające na stabilizację oraz poprawę dokładności modeli opracowywanych dla przewidywania zjawisk pogodowych/atmosferycznych. Poprawę dokładności dopasowania przewidywań do danych (tzw. *ground truth*) osiąga się przez synchronizację kilku sprzężonych ze sobą modeli cząstkowych (częściowych). Na podstawie publikacji literaturowych, metodę supermodelowania w zastosowaniu do zjawisk atmosferycznych należy uznać za pożyteczne i już dość sprawdzone podejście.

Oryginalnym i interesującym pomysłem jest na pewno postawienie i studiowanie problemu: „Czy metodę supermodelowania można wykorzystać przy badaniu dynamiki rozwoju nowotworów?”. Taki problem jest badany w recenzowanej pracy doktorskiej. Tematykę rozprawy należy zatem uznać za interesującą, nawiązującą do współczesnych wyników naukowych oraz interdyscyplinarną. Uzyskane w ramach pracy wyniki mogą mieć wpływ na rozwinięcie metodologii eksperymentalnych i z ich pomocą na dokonanie nowych odkryć w onkologii obliczeniowej i bardziej ogólnie w biologii molekularnej.

Zawartość rozprawy

Zawartość poszczególnych rozdziałów rozprawy jest następująca.

Rozdział pierwszy stanowi krótki wstęp. Przedstawia się w nim dwie tezy pracy. Pierwsza teza, ogólna, stwierdza efektywność algorytmu (paradygmatu) supermodelowania oraz jego rolę w tworzeniu poziomu abstrakcji analizy danych modelowania. Druga teza, bardziej szczegółowa, przydatność metody supermodelowania do badania dynamiki rozwoju nowotworów.

W rozdziale 1 przedstawione jest także: odniesienie wyników recenzowanej pracy doktorskiej do wyników wcześniejszej pracy autora, na podstawie której uzyskał tytuł magistra; związek tematyki pracy z dwoma projektami naukowymi finansowanymi przez NCN; struktura i krótki opis zawartości pracy.

W rozdziale 2 przedstawia się metodykę supermodelowania. Część początkowa rozdziału 2 bazuje na wcześniejszej publikacji promotora recenzowanej pracy doktorskiej. Przedstawia różne obiekty oraz różne skale modelowania zjawisk dynamicznych. Omawia się dalej ograniczenia w problemach modelowania, wynikające ze złożoności obliczeniowej algorytmów oraz ze złego uwarunkowania problemów związanych z modelowaniem dynamiki. W kolejnej części rozdziału formułuje się podejście polegające na supermodelowaniu. Wprowadza się pojęcia supermodelu (supermodel, model ensemble), wskaźnika jakości synchronizacji, funkcji błędu. Zapisuje się wprowadzone równania supermodelu (2.7)-(2.9). W kolejnej części rozdziału przedstawione jest pewne uzasadnienie użyteczności supermodelowania (ang. proof of the concept) w postaci analizy i odwzorowania dynamiki w modelu chaotycznego atraktora Lorenza. Przykład ten był już wcześniej analizowany w literaturze, także jako prosta ilustracja użyteczności supermodelowania. Na końcu rozdziału 2 przedstawiona jest oryginalna koncepcja synchronizacji modeli częściowych, w której używane są tylko niektóre (najbardziej czułe) spośród podmodeli dynamiki.

Rozdział 3 poświęcony jest omówieniu metod modelowania procesów dynamicznych w opisie procesu nowotworzenia. Przedstawione są w nim pewne odniesienia do literatury poświęconej modelowaniu dynamiki nowotworzenia. Umieszczone w nim są opisy mechanizmów rozwoju nowotworu skóry. Przedstawione są w nim także deterministyczne równania rozwoju nowotworu mózgu zaczerpnięte

z literatury oraz koncepcja zastosowania supermodelowania do prognozyki i terapii nowotworu skóry pochodząca z wcześniejszej wspólnej publikacji doktoranta i promotora.

Rozdział 4 poświęcony jest opisowi modelu rozwoju nowotworu skóry oraz jego implementacji w systemie obliczeń równoległych. Model rozwoju nowotworu skóry jest dynamicznym modelem przestrzennym i przedstawiony jest w postaci deterministycznego układu równań cząstkowych. Został opracowany na podstawie wielu źródeł literaturowych. Obejmuje zarówno rozwój nowotworu jak też oddziaływanie czynników terapeutycznych na nowotwór. Przedstawione są równania modelu oraz tabela parametrów (tabela 4.1). W dalszej części rozdziału przedstawione są przykładowe rozwiązania tych równań bazujące na metodzie elementów skończonych, wykorzystujące implementację opracowaną przez doktoranta z użyciem algorytmiki zrównoleglania obliczeń. Ostatnim, tematycznie spójnym fragmentem tego rozdziału, jest opis algorytmu izogeometrycznego w zastosowaniu do rozwiązania równań modelu oraz jego zrównoleglenia. Algorytm izogeometryczny został wykorzystany na bazie literatury natomiast jego zrównoleglenie jest oryginalnym wkładem doktoranta.

W rozdziale 5 przedstawione są wyniki zastosowania algorytmu supermodelowania do odtwarzania i przewidywania trajektorii rozwoju nowotworów mózgu i skóry. Dla modelowania dynamiki rozwoju i leczenia nowotworu mózgu dokonano odniesienia do publikacji, w której zamieszczono rzeczywiste dane eksperymentalne, zmierzone w grupie pacjentów kliniki leczonych na ten wybrany typ nowotworu. Dane wykorzystane bezpośrednio w pracy doktorskiej są wygenerowane sztucznie *in silico*, ale są pewnym odwzorowaniem rzeczywistych danych klinicznych. Na rysunku 5.4, w części dotyczącej omówienie wyników analiz, przedstawiono wykres ilustrujący przewagę algorytmu supermodelowania nad metodą klasyczną. Dla dynamiki nowotworu skóry pokazano zbieżność procesu synchronizacji modeli cząstkowych oraz wykresy ilustrujące elastyczność i szerokie możliwości metody supermodelowania.

W rozdziale 6 przedstawiono syntetyczne podsumowanie analiz i symulacji numerycznych, omówiono możliwości dalszego rozwijania badań w tym obszarze, a także zamieszczono wypunktowany opis własnego wkładu doktoranta w każdy z opisywanych w pracy algorytmów i wyników.

Ocena rozprawy

Silne strony rozprawy, najważniejsze osiągnięcia i elementy oryginalne rozprawy

Przedłożona do recenzji rozprawa jest opracowaniem oryginalnym. Jej tezy są oryginalne. Zawiera wiele wartościowych, oryginalnych osiągnięć.

1. Bardzo istotne są wszystkie osiągnięcia wymienione na stronie 92 rozprawy, obejmujące opracowywanie koncepcji zastosowania supermodelowania do dynamiki rozwoju nowotworów,

opracowywanie i implementacja modeli matematycznych opisywanych w pracy, zrównoleglenie algorytmów, eksperymenty obliczeniowe, badania czułości parametrycznej modeli, opracowanie systemów wizualizacji wyników obliczeń.

2. Opanowanie i zrozumienie przez doktoranta współczesnej i interesującej metody supermodelowania i opracowanie szeregu implementacji dobrze świadczą o jego możliwościach i warsztacie naukowym.
3. Osiągnięcia doktoranta w zakresie opracowywania modeli i ich implementacji zawierają wiele oryginalnych koncepcji i nowych podejść. Interesujące i oryginalne są koncepcje dotyczące sposobu synchronizacji modeli częściowych w metodologii supermodelowania.
4. Ważnym oryginalnym osiągnięciem jest opracowanie, opanowanie i przedstawienie warsztatu naukowego o charakterze interdyscyplinarnym obejmującego wiedzę o procesach rozwoju populacji komórek nowotworowych oraz ich parametrów oraz o technikach modelowania tych procesów.

Silną stroną pracy jest jasny i przejrzysty sposób opisywania większości z poruszanych zagadnień.

Potwierdzeniem wartości i oryginalności pracy jest jej związek z szeregiem oryginalnych publikacji naukowych, których współautorem jest doktorant związanych tematycznie z doktoratem. W szczególności bardzo wartościowe są publikacje w renomowanych czasopismach: Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering oraz International Journal of High Performance Computing Applications.

Słabe strony rozprawy, uwagi krytyczne oraz dyskusyjne, pytania do doktoranta

1. Najsłabszą stroną recenzowanej rozprawy jest brak walidacji opracowanych modeli i metod obliczeniowych z użyciem rzeczywistych danych klinicznych lub eksperymentalnych. Bardzo niewielką rekompensatą tego faktu jest odniesienie modelu rozwoju nowotworu mózgu, w rozdziale 5, do danych z publikacji [138]. Wartości kliniczne z pracy [138] były w rozdziale 5 jedynie wzorcem do wygenerowania syntetycznych danych. Przez brak walidacji dla rzeczywistych danych tezy pracy, mimo, że oryginalne, mają znacznie słabszą wymowę i rangę.
2. Wykorzystywane i analizowane w pracy metody modelowanie rozwoju nowotworów, w postaci deterministycznych modeli bilansowych są trochę jednostronne. W rozwoju nowotworów istotną rolę grają zdarzenia losowe w postaci mutacji. Opracowanie scenariuszy analiz, w których istotną rolę grałyby elementy losowe rozwoju nowotworów byłoby chyba interesującym kierunkiem badań i może ciekawym rozwinięciem proponowanych metod.



3. Byłoby dobrze opisać metodę supermodelowania w trochę szerszym kontekście. Na przykład przedstawić jej związki/podobieństwa do algorytmów roju cząstek.

Praca ma dość liczne usterki edycyjne.

1. W pracy zamieszczono wiele rysunków lub wykresów bezpośrednio kopiowanych z różnych źródeł zachowując wymogi precyzyjnego odniesienia do odpowiednich prac. Skutkuje to niejednorodnością przekazu graficznego pracy i powoduje dość złe wrażenie w trakcie czytania.
2. Rysunki 5.1 – 5.4 są kilkumodułowe. W tekście używa się odniesień np. 5.2(a). Jednak na samych rysunkach brakuje tych oznaczeń. Na rysunkach 5.1 i 5.3 brakuje opisów osi x.
3. Niektóre rysunki (np. 4.4, 4.5, 4.6) określane są jako tabele. Użyte czcionki (np. na dole rysunku 4.6) są często za małe lub niewłaściwie dobrane kolorem.
4. Opis (bardzo interesującej) metody izogeometrycznego rozwiązywania równań cząstkowych (punkt 4.3.1) ma duże usterki. Brakuje wytłumaczenia oznaczeń. Na pewno niewłaściwe jest odnoszenie się do wzorów matematycznych jako do rysunków. Przedstawienie na rysunku 4.14 algorytmu „alternating directions” w postaci trzech mnożeń macierzy jest zupełnie niejasne. Recenzentka oczekiwałaby od doktoranta lepszego wytłumaczenia wyników zamieszczonych w podpunkcie 4.3.1 w trakcie obrony doktoratu.

Konkluzja

Pomimo wskazanych słabych stron, osiągnięcia i oryginalne elementy rozprawy znacznie przeważają i są na pewno wystarczające do jej ogólnej pozytywnej oceny. Stwierdzam, że rozprawa spełnia warunki odpowiedniej Ustawy i wnioskuję o jej dopuszczenie do publicznej obrony.

Ponadto, biorąc pod uwagę opublikowanie części wyników rozprawy w bardzo renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych, wiele interesujących koncepcji i ogólnie duży wkład doktoranta w powstanie tych publikacji, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.