



RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. inż. Michała Krześlaka pt.
„Zastosowanie teorii gier ewolucyjnych
do modelowania zjawisk nowotworowych”

Promotor: prof. dr hab. inż. Andrzej Świerniak
Promotor pomocniczy: dr inż. Damian Borys

I. Problematyka naukowa oraz przedmiot rozprawy

Wraz z trwającym od końca XX wieku dynamicznym rozwojem nauk biologicznych coraz bardziej oczywistym staje się, iż organizmy żywe oraz ich funkcjonalne bloki takie jak organy, tkanki, komórki itp. są systemami o bardzo dużej złożoności. Oznacza to, że zarówno ich budowa, jak i funkcjonowanie są w dużym stopniu określone przez gęstą sieć wzajemnych oddziaływań elementarnych składników, z których są one zbudowane. Wynika stąd m. in., że do rzeczywistego zrozumienia ich natury prawdopodobnie nie wystarczy dominujące do niedawna w naukach biologicznych podejście polegające przede wszystkim na szczegółowym badaniu własności wspomnianych składników elementarnych. Musi być ono uzupełnione o badanie występujących między nimi zależności, co prowadzi do postrzegania układów biologicznych jako złożone systemy i badaniu ich metodami odpowiednimi do opisu i analizy tego rodzaju systemów. Spostrzeżenie to stało się bodźcem do rozwoju gałęzi nauki określanej jako biologia systemowa, na gruncie której od niedawna bada się złożone systemy biologiczne odpowiednimi do tego metodami.

Wśród wielu złożonych procesów zachodzących w organizmie ludzkim szczególną uwagę przyciągają te związane z powstawaniem i rozwojem nowotworów. Duże zainteresowanie nimi jest całkowicie zrozumiałe ze względu na bardzo znaczne i ciągle rosnące rozpowszechnienie tego rodzaju chorób. Dokładne poznanie procesów leżących u ich podłoża w sposób oczywisty mogłoby się przyczynić do opracowania bardziej skutecznych terapii antynowotworowych. Niestety, mimo iż badania tych procesów prowadzone są intensywnie od bardzo wielu lat w najlepszych ośrodkach na całym świecie, wiele wskazuje na to, że jeszcze bardzo daleko jesteśmy od rzeczywistego zgłębienia ich natury, a terapie antynowotworowe są jeszcze dalsze od zadowalających. Stąd, konieczne jest podejmowanie kolejnych badań w tej dziedzinie, być może przy zastosowaniu nowych metod.

Jedno z obiecujących podejść, które bywa od stosunkowo niedługo czasu stosowane do badania procesów nowotworowych, oparte jest na zastosowaniu metod teorii gier ewolucyjnych. Zgodnie z nim komórki biorące udział w tego rodzaju procesach postrzegane są jako gracze konkurujący ze sobą przy zachowaniu pewnych reguł związanych z kosztami oraz zyskami płynącymi z określonych oddziaływań między nimi. Tego rodzaju podejście w swoich badaniach procesów związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów wzbogacone m. in. o pewne elementy teorii automatów komórkowych, zastosował również mgr inż. Michał Krześlak, których wyniki zawarł w recenzowanej rozprawie doktorskiej. Wskazują one na to, że podejście oparte na

teorii gier ewolucyjnych może przyczynić się do poznania pewnych aspektów zjawisk związanych z powstawaniem chorób nowotworowych, które wcześniej nie były dostrzegane.

II. Analiza treści rozprawy oraz uzyskanych wyników

1. Treść rozprawy

Doktorant sformułował następującą tezę: „Teoria gier ewolucyjnych wzbogacona o narzędzia dynamiki replikatorów i teorii automatów komórkowych stanowi efektywną metodologię modelowania czasowo-przestrzennego procesów związanych z interakcją populacji komórek nowotworowych. Wprowadzenie nowej klasy modeli zwanych przestrzennymi mieszanymi grami ewolucyjnymi daje dodatkowe możliwości uwzględnienia heterogeniczności komórek nowotworowych i prowadzi do nowych jakościowo wyników”, którą udowadnia w rozprawie składającej się z wprowadzenia, pięciu rozdziałów oraz bibliografii.

We wprowadzeniu Autor rozprawy przedstawia w ogólnym zarysie teorie gier ewolucyjnych oraz podstawowe założenia leżące u podstaw jej zastosowania do analizy procesów związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów. W tej części rozprawy sformułowane też zostały cele rozprawy oraz dowodzona w dalszych jej częściach teza. Ponadto, Autor omówił tu zwięźle zawartość poszczególnych rozdziałów.

W rozdziale pierwszym Doktorant omówił metody zastosowane przez niego do analizy badanych procesów. Znalazły się wśród nich, oprócz zasadniczych pojęć teorii gier ewolucyjnych, również dynamika replikatorów, gry przestrzenne oraz mieszane przestrzenne gry ewolucyjne. Przedstawione w tym rozdziale zagadnienia są niezbędne do zrozumienia kolejnych rozdziałów rozprawy.

W rozdziale drugim przedstawiony został model jastrząb-goląb oraz rozszerzona wersja tego modelu. Omówione zostały podstawowe własności obu modeli oraz sposoby ich analizy, a także prezentacji wyników w przypadku gier nieprzestrzennych, gier przestrzennych oraz mieszanych gier przestrzennych. Ponadto, w rozdziale tym wprowadzone zostały gry z zasobami, które umożliwiają modelowanie zmian ilości zasobów dostępnych w danym środowisku.

Rozdział trzeci poświęcony jest modelom wzajemnego oddziaływania komórek nowotworowych. Omówione w tej części rozprawy modele związane są z procesami i zjawiskami unikania przez komórki apoptozy, produkcji czynników wzrostu, produkcji i odporności na substancje cytotoksyczne oraz z popromiennym efektem sąsiedztwa. Autor przedstawił wyniki rozbudowanych analiz omawianych modeli w postaci simpleksów, wykresów dynamiki zmian fenotypów, końcowych postaci kratownic oraz wykresów przedstawiających końcowy skład fenotypowy populacji.

W rozdziale czwartym Doktorant omówił kolejne modele oddziaływań komórek nowotworowych. Znalazły się wśród nich modele związane z procesami powstawania przerzutów, procesem rozwoju szpiczaka mnogiego, zjawiskami powstającymi przy jednoczesnym stosowaniu dwóch terapii antynowotworowych oraz oddziaływaniem komórek zrębu z komórkami nowotworowymi. Zastosowane przez Autora metody analizy oraz sposoby prezentacji wyników są tu analogiczne do tych z rozdziału poprzedniego.

Rozdział piąty stanowi podsumowanie rozprawy. Autor omawia w tym rozdziale wyniki opisane we wcześniejszych częściach rozprawy wskazując na ich znaczenie dla lepszego zrozumienia procesów związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów oraz ewentualnego opracowania bardziej efektywnych niż stosowane dotąd terapii chorób nowotworowych.

2. Najważniejsze wyniki przedstawione w rozprawie

Do najważniejszych wyników przedstawionych w rozprawie zaliczyć można m. in.:

1. Zaproponowanie mieszanych przestrzennych gier ewolucyjnych oraz ich wykorzystanie do modelowania zjawisk związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów.
2. Wprowadzenie gier z zasobami.
3. Wprowadzenie reprodukcji ilościowej oraz przełączającej w przestrzennych grach ewolucyjnych.
4. Opracowanie modelu wzajemnego oddziaływania komórek napromieniowanych i nienapromieniowanych (model efektu sąsiedztwa).

3. Uwagi merytoryczne i redakcyjne

Rozprawa zawiera wiele wyników analiz omawianych modeli. Autor niewątpliwie włożył dużo wysiłku, by przedstawić je w sposób wyczerpujący i czytelny, co jest bardzo istotne, gdyż stanowią one klucz do zrozumienia wartości tychże modeli dla prowadzonych analiz zjawisk biologicznych. Tym niemniej nie ustrzegł się on pewnych błędów i/lub usterek, które nieco obniżają czytelność rozprawy. Wśród nich wymienić można przede wszystkim fakt, iż w wielu miejscach rozprawy wyniki znane z literatury nie są wyraźnie oddzielone od wyników otrzymanych przez Autora rozprawy. Utrudnia to nieco jej czytanie oraz docenienie wkładu Doktoranta, tym bardziej, że wyniki innych autorów są opisywane dosyć obszernie.

Ponadto, w rozprawie przedstawione są wyniki badań wielu modeli przy różnych wartościach parametrów z nimi związanych. W wielu przypadkach otrzymane wyniki są bardzo interesujące z teoretycznego punktu widzenia, gdyż ukazują pewne, czasami niespodziewane, własności badanych modeli. Byłoby również interesujące, gdyby Autor rozprawy skomentował możliwość wystąpienia takich wartości parametrów w rzeczywistym systemie biologicznym. Innymi słowy, interesujące jest, jakie konkretnie dane wartości parametrów miałyby znaczenie biologiczne i czy istnieje możliwość (rzeczywista lub choćby potencjalna) nadania takich właśnie wartości systemowi biologicznemu (czyli organizmowi ludzkiemu), w którym dany proces zachodzi. Jest to interesujące tym bardziej, że niektóre wyniki badań Doktoranta zdają się wskazywać sposoby przeciwdziałania rozwojowi nowotworów, a zatem, gdyby wyniki uzyskane dla modelu możliwe były do uzyskania również w rzeczywistym systemie, byłoby to niezwykle istotne.

W rozprawie trochę też brakuje odniesienia do innych metod matematycznego modelowania i analizy procesów związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów. Interesujące byłoby, gdyby Autor wskazał zalety oraz wady (ograniczenia) metod opartych na teorii gier ewolucyjnych w stosunku do innego rodzaju metod. Być może można by pomyśleć o połączeniu różnych podejść (oprócz połączenia teorii gier ewolucyjnych i teorii automatów komórkowych), tak by wykorzystać zalety każdego z nich?

Od strony redakcyjnej nieco razi sposób przedstawiania badanych modeli, gdyż są one prezentowane w sposób „hasłowy”, tzn. na początku danego podrozdziału pojawia się macierz wypłat, spis fenotypów oraz spis parametrów bez słowa wprowadzenia. Ponadto, macierze wypłat powinny być zapisane w postaci tabel z numerem, tytułem i odwołaniem w zasadniczym tekście rozprawy. Również nie do wszystkich rysunków znajdują się odwołania w tekście. Ponadto, w rozprawie znalazła się pewna, niezbyt duża, liczba różnego rodzaju błędów językowych, bądź sformułowań, które mogą być niejasne dla czytelnika. Generalnie jednak Autor w sposób czytelny zaprezentował uzyskane przez siebie wyniki.

4. Podsumowanie

Wspomniane powyżej uwagi merytoryczne, a tym bardziej redakcyjne nie mają istotnego wpływu na jakość i wagę przedstawionych w rozprawie wyników i nie wpływają na ogólną wysoką jej ocenę. Uważam, że mgr inż. Michał Krześlak przedstawił w swojej rozprawie doktorskiej bardzo interesujące wyniki naukowe związane z badaniem procesów leżących u podłoża chorób nowotworowych za pomocą teorii gier ewolucyjnych, a tym samym udowodnił sformułowaną na jej początku tezę. Należałoby mieć nadzieję, że badania tego rodzaju będą kontynuowane.

Doktorant zastosował właściwe dla poruszanej problematyki metody badawcze, a dobór cytowanej literatury nie budzi zastrzeżeń i świadczy o głębokiej wiedzy w zakresie poruszanych przez niego zagadnień.

III. Konkluzja

Rozprawa doktorska mgr. inż. Michała Krześlaka zawiera oryginalne i interesujące wyniki naukowe dotyczące modelowania i analizy procesów związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów za pomocą metod teorii gier ewolucyjnych. Uważam, że wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki zostały spełnione. Wnoszę zatem o dopuszczenie wspomnianej rozprawy do publicznej obrony.

P. Tomaszewski