



UNIwersytet
Warszawski

Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki

dr hab. Urszula Foryś, prof. UW

Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki

Uniwersytetu Warszawskiego

Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki

Zakład Biomatematyki i Teorii Gier

Banacha 2, 02-097 Warszawa

Święcice, dn. 7 kwietnia 2018

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: Metoda numeryczna dla ε -optymalnej aproksymacji zahamowania wzrostu guza nowotworowego przy zastosowaniu leczenia GM-CSF.

Autor rozprawy: mgr Anita Krawczyk

Promotor rozprawy: prof. dr hab. Andrzej Nowakowski

Promotor pomocniczy: dr Marta Lipnicka

Dyscyplina: matematyka

Rozprawa doktorska „Metoda numeryczna dla ε -optymalnej aproksymacji zahamowania wzrostu guza nowotworowego przy zastosowaniu leczenia GM-CSF”, napisana przez panią mgr Anitę Krawczyk pod kierunkiem prof. Andrzeja Nowakowskiego, dotyczy numerycznego rozwiązywania układu równań, który został przedstawiony w artykule Duana Chena i in. (zespół pracujący pod kierunkiem prof. Avnera Friedmana) do opisu wzrostu guza nowotworowego oraz zbadania wpływu leczenia na rozmiar guza. Głównym celem rozprawy było zaproponowanie algorytmu numerycznego służącego do rozwiązania tego skomplikowanego nieliniowego układu równań różniczkowych cząstkowych ze swobodnym brzegiem. Postawiona została teza, że – na podstawie wybranych równań – możliwe jest wyznaczenie ε -optymalnego dawkowania leku, co powoduje zahamowanie wzrostu nowotworu (oczywiście w kontekście badanego układu równań). Istotny element rozprawy stanowi metoda sprawdzania ε -optymalności za pomocą sformułowanego i udowodnionego twierdzenia weryfikacyjnego, dzięki czemu mamy gwarancję, że wyznaczone rozwiązanie spełnia warunki ε -optymalności. Cel pracy został osiągnięty, a postawiona hipoteza pozytywnie zweryfikowana.

Rozprawa składa się ze wstępu, sześciu zasadniczych rozdziałów, podsumowania oraz załączników z kodami numerycznymi i bibliografii. Bibliografia nie jest może imponująca (zawiera 44 pozycje), ale odzwierciedla wystarczająco omawiane zagadnienia i została odpowiednio wykorzystana w rozprawie.

We **wstępie** Autorka nakreśliła pokrótce badane zagadnienie, postawiła tezę i sformułowała szczegółowe cele rozprawy, jak również omówiła jej strukturę.

Rozdział 2 poświęcony został omówieniu metod numerycznych służących do rozwiązywania równań różniczkowych cząstkowych, również w kontekście zagadnienia analizowanego w rozprawie. Wskazano zalety i wady poszczególnych metod, przy czym bezpośrednio zastosowanie tych metod do rozwiązania układu opisującego wzrost guza nowotworowego okazało się niemożliwe. Pojawiła się zatem konieczność zaproponowania własnego algorytmu wraz z twierdzeniem weryfikacyjnym potwierdzającym poprawność obliczeń.

W **rozdziale 3** Autorka w zwięzły sposób omówiła biologiczne składniki oraz procesy stanowiące podstawę modelu matematycznego wzrostu guza nowotworowego.

W **rozdziale 4** opisany został model zaprezentowany w artykule Duana Chena i in. Autorka sformułowała jego postać wariacyjną, co jest konieczne ze względu na zastosowany do obliczeń pakiet numeryczny FreeFem++. Wkład własny stanowi w tym rozdziale zaproponowanie równania wektorowego na wektor prędkości. Ta część pracy budzi moje największe zastrzeżenia, które dokładniej omawiam poniżej, w uwagach krytycznych. Ponieważ jednak nie stanowi to merytorycznie najistotniejszej części rozprawy, więc nie zmienia mojej ostatecznej opinii. Na koniec sformułowane zostało zagadnienie optymalizacyjne badane w rozprawie.

Rozdział 5 dotyczy twierdzenia weryfikacyjnego, jego sformułowania, jak również udowodnienia. Zaproponowany został odpowiedni algorytm weryfikacyjny. Ta część rozprawy ma zasadnicze znaczenie dla poprawności uzyskanych wyników numerycznych.

W **rozdziale 6** Autorka opisała metodę obliczeniową. W szczególności omówiła podstawy środowiska FreeFem++, implementację metody elementu skończonego, wyjaśniła sposób rozwiązywania problemów związanych z ograniczeniami środowiska FreeFem++ (między innymi brak możliwości bezpośredniego wpisania funkcji nieliniowych) oraz metodę budowania brzegu w kolejnych krokach. Następnie sformułowała konkretne równania rozwiązywane w kolejnych krokach obliczeniowych. W tym opisie wątpliwości budzi postać warunku początkowego – szczegóły w uwagach krytycznych poniżej.

W **rozdziale 7** przedstawione zostały wyniki obliczeń numerycznych. W szczególności podane zostały typy sterowań, wśród których poszukiwano rozwiązania problemu optymalizacji.

Graficznie zobrazowano obszar guza dla czasu końcowego ($t = 20$) bez podawania leku oraz z ε -optymalnym dawkowaniem leku. Symulowano również niedobór czynnika HIF-1 α (modyfikacja parametru θ_1). Okazało się, że najlepszy rezultat terapeutyczny można uzyskać stosując ε -optymalne leczenie uzupełnione o niedobór HIF-1 α , a wyniki te zgadzają się z obliczeniami dla wersji symetrycznej (Chen i in.) oraz z wynikami badań laboratoryjnych. Symulowano również niedobór czynnika HIF-2 α (modyfikacja parametru θ_2), co według badań laboratoryjnych powinno wpływać stymulująco na wzrost guza mimo leczenia. Jednak symulacje w tej kwestii nie zgadzają się z wynikami laboratoryjnymi. W symulacjach ε -optymalne dawkowanie leku wstrzymuje rozwój guza mimo niedoboru HIF-2 α . Z kolei wysoki poziom HIF-2 α wraz z leczeniem powinien dodatkowo wpłynąć na zahamowanie wzrostu guza, ale w symulacjach jest to widoczne dopiero w ostatnim kroku czasowym. Prócz wykresów obrazujących zmiany rozmiaru guza zaprezentowano histogramy porównujące średnie stężenia VEGFR-1 oraz VEGF w różnych przypadkach.

Rozdział 8 stanowi krótkie podsumowanie rozprawy i uzyskanych wyników.

Podsumowując – tematyka rozprawy jest ciekawa, Autorka zaprezentowała oryginalne wyniki, które (po dalszych badaniach nad modelem i zweryfikowaniem jego poprawności) mogłyby znaleźć praktyczne zastosowanie. Postawione cele zostały osiągnięte.

Uwagi krytyczne:

- Najważniejszy błąd merytoryczny pojawia się przy wyprowadzeniu wzoru na wektor prędkości v , czyli w przejściu od wzoru (37) do wzoru (38). Autorka napisała, że korzysta z tożsamości: dywergencja gradientu równa się laplasjanowi. Niestety, nie jest to poprawne przejście, gdyż we wzorze (37) nie opisujemy gradientu funkcji, tylko działanie operatora gradientu na wektor (interpretowane jak iloczyn skalarny). Dodatkowo, przejście od wzoru (36) do wzoru (37) jest wykonane w sposób bardzo formalny i – moim zdaniem – niewielkie są szanse, by ta operacja odzwierciedlała rzeczywisty proces. Równie dobrze można było wziąć funkcje pierwotne w odwrotnym układzie, czy przesunąć ciężar na jedną ze zmiennych, nie wspominając, że na trzeciej współrzędnej pojawia się 0 (tu intencja jest dla mnie jasna – w obliczeniach numerycznych wykorzystano 2 z 3 zmiennych, zatem to, co się pojawiło na trzeciej współrzędnej, nie ma znaczenia). Niezbyt jasne jest tu także oznaczenie funkcji pierwotnych Pr_{r1} i Pr_{r2} oraz współrzędnych $r1$, $r2$, $r3$. Zastosowanie oznaczenia r zwykle sugeruje współrzędne sferyczne, tu zaś mamy współrzędne kartezjańskie. Z kolei funkcje pierwotne zwykle zapisujemy za pomocą odpowiedniej całki i wtedy nie budzi to wątpliwości.

Po przemyśleniu tego wyprowadzenia przyznaję, że rozumiem intencje, natomiast nie mogę się z godzić z wyprowadzonym wzorem. Gdybym miała sama pójść tą drogą, to raczej zdecydowałabym się na położenie na obu współrzędnych podobnej wartości – połowy funkcji pierwotnej całej kinetyki względem poszczególnych zmiennych. Wtedy przykładając gradient dostalibyśmy oczywiście wyjściową kinetykę, natomiast nie byłoby wątpliwości, że brak symetrii we wzroście nowotworu bierze się z takiego a nie innego sposobu zdefiniowania wektora v . Wiem jednak, że prof. Avner Friedman widział to wyprowadzenie na konferencji i zaakceptował takie podejście, co zmniejsza nieco moje wątpliwości. Szkoda, że Autorka nie napisała w rozprawie, że zaprezentowane podejście zyskało aprobatę szefa zespołu, który opublikował model, na którym opiera się praca.

- Kolejny problem wiąże się z warunkiem początkowym dla wektora v i w konsekwencji ze sposobem przesuwania brzegu zbioru w kolejnych krokach czasowych. Z danego warunku początkowego $v_1(1,r) = v_2(1,r) = v_3(1,r) = a > 0$ (gdzie a to stała dodatnia, str. 38 rozprawy) wynika, że całość obszaru przesuwamy w jednym kierunku. Dopiero na str. 72 pojawia się stwierdzenie: „Dopuszczamy zarówno dodatnie jak i ujemne wartości funkcji v_1 oraz v_2 . Dodatnie wartości składowych wektorów deformacji oznaczają oddalanie się od środka układu współrzędnych (środku guza), z kolei wartości ujemne odzwierciedlają przesuwanie się brzegu guza do wewnątrz czyli opisują jego kurczenie się. Co więcej, kolejne składowe wektora deformacji są od siebie niezależne (wynikają tylko z funkcji v_1 oraz v_2) w związku z czym mogą one przybierać przeciwne znaki.” To dość enigmatyczne wyjaśnienie pozwala przypuszczać, że wektor v nie jest bezpośrednio aplikowany do poszczególnych punktów brzegu, ale jego działanie jest podobne jak w przypadku symetrycznym, co faktycznie ma miejsce w obliczeniach numerycznych. Szkoda, że nie zostało to dokładnie wyjaśnione w rozprawie.
- Kolejna wątpliwość wiąże się przedziałem czasowym, na którym rozwiązywany jest badany układ równań. Typowo taki przedział czasowy to $[0, T]$, gdzie T jest wybranym czasem końcowym (tu $T = 20$). W rozprawie pojawia się przedział $[1, T]$ i niestety nie zostało wyjaśnione, dlaczego właśnie taki. Co więcej, w części dotyczącej twierdzenia weryfikacyjnego Autorka stwierdza, że w oryginalnym artykule dotyczącym tej teorii występuje przedział $[0, T]$, więc dla konsekwencji w tej części ona również przyjęła taki przedział. Pojawia się zatem pytanie, co się stanie, jeśli przyjmiemy rzeczywisty przedział $[1, T]$ wybrany w rozprawie?
- Następna merytoryczna wątpliwość wiąże się wyborem postaci sterowań (str. 75-76). Dlaczego wybrano właśnie takie sterowania? Jaka jest rola funkcji cosinus w dwóch ostatnich sterowaniach?

- Drobne uwagi redakcyjne:

- Na str. 9 znajdujemy zdanie: „Przybliżenie równania różniczkowego przez równoważne równanie różnicowe”. Pojawia się pytanie, co oznacza „równoważne równanie różnicowe”?

- Na str. 13 Autorka napisała „zastosowane uproszczenie nie pogorszyło rezultatów”. Nie jest to poprawne stwierdzenie, gdyż nie zastosowano żadnego uproszczenia, a równoważny zapis równania wyższego rzędu za pomocą układu równań niższego rzędu.

- W ekologii nie używamy określenia „nośność” (str. 21), tylko pojemność, ale w kontekście rozwoju nowotworu to pojęcie nie ma zastosowania. W literaturze związanej z tymi zagadnieniami funkcjonuje nazwa „maksymalna wielkość nowotworu/populacji komórek nowotworowych”.

- Na str. 24 Autorka objaśnia powód wprowadzenia parametrów θ_1, θ_2 . Co prawda w literaturze biomedycznej często się taki zabieg stosuje, bo takie współczynniki są zwykle funkcjami czasu (np. odzwierciedlają podawanie jakiegoś leku), ale w modelu matematycznym są to stałe, więc nie widać powodu, dla którego te parametry się pojawiają, skoro można zmodyfikować wielkość współczynników λ_6, λ_7 .

- Nie wiadomo, co to jest τ w górnej granicy całki we wzorze (24).

- Na str. 28 pojawia się określenie „W równaniach zastosowano wiele parametrów”. Parametrów się raczej nie „stosuje”, tylko występują w równaniach.

- Na str. 38 pojawia się przestrzeń Sobolewa. Należałoby wyjaśnić, jaka to przestrzeń.

- Na str. 40 mamy „Z kolei równania (39)-(41) zapisujemy jako” – to, co widzimy pod spodem, to nie jest zapis tych równań, tylko oznaczenia pomocnicze.

- W kilku miejscach pojawia się zła numeracja równań: na str. 40 mamy „warunki początkowe (4.2) i brzegowe (4.2)”, „Weźmy (5.2)” na str. 47.

- Na str. 43 Autorka pisze „oznaczymy trajektorie dualne”, ale nie wiadomo, czego te trajektorie dotyczą, bo aby były jakieś trajektorie, musimy mieć zagadnienie (w tym przypadku dualne).

- Na str. 46 we wzorze (60) pojawia się tajemniczy napis D_{diff} , który nigdzie indziej nie występuje.

- W opisie składni języka FreeFem++ na str. 53 Autorka rozróżnia „funkcje matematyczne” i „funkcje trygonometryczne”. Czy funkcje trygonometryczne nie są funkcjami matematycznymi?

- Na str. 62 Autorka stwierdza „formułujemy 4 równania”, ale na kolejnych stronach nie pojawiają się równania, tylko operatory – wzory (69), bez numeru, (70), (71), podobnie (76) i (77). Brakuje w tych wzorach znaku równości.

- W tekście wystąpiło trochę błędów językowych. Część z nich związana jest z anglicyzmami, jak „optymalna kontrola” zamiast sterowanie (str. 14), „funkcja spectrum” zamiast funkcja widma (str. 14), „naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu” zamiast czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (str. 16), „system immunologiczny” zamiast układ odpornościowy, „przyjmują formę” zamiast postać (str. 41), „projekcja zbioru” zamiast rzut (str. 42), „odświeżanie wartości” zamiast aktualizacja (str. 57, 58), „wolny brzeg” zamiast swobodny (str. 58, 68). Pojawiły się też takie sformułowania jak „ilorazy różniczkowe” zamiast różnicowe (str. 7), „jeszcze większe zmniejszenie” (str. 18), „poprzez jej zwiększenie wpływa ona na przyspieszenie wzrostu” (str. 19), „następują wartości” zamiast następujące (str. 31), „ilość komórek”, „ilość odcinków”, „ilość punktów” zamiast liczba (str. 43, 55, 72), „pozostałe równania... składają się z funkcji” (str. 59) – równania nie składają się z funkcji, tylko je zawierają, „stabilizacja równań” zamiast rozwiązań (str. 80). Znajdziemy też błędy interpunkcyjne: brak przecinka przed: „który” (str. 9, 12, 57), „taki jak” (str. 12), „to”, „taki” (str. 73), „gdy” (str. 77). Z kolei w połączeniach typu „jako że” nie stawiamy przed że przecinka (str. 23). Zauważyć też należy, że nie ma powodu po polsku pisać nazwy „Iteracyjna Metoda Wariacyjna” wielkimi literami, jak również zapewne lepiej byłoby nie odmieniać nazwy pakietu FreeFem++, skoro mamy znaki ++ na końcu nazwy, ale jeśli już odmieniamy, to nie powinno w tej odmianie być apostrofu.

Mimo powyższych uwag krytycznych uważam, że praca **spełnia ustawowe i zwyczajowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim** i wnioskuję o dopuszczenie rozprawy doktorskiej pani mgr Anity Krawczyk do publicznej obrony.

dr hab. Urszula Forys