

dr hab. Bogdan Kaźmierczak, prof. IPPT PAN  
Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr **Magdaleny Bogdańskiej**

**”Mathematical models for the dynamics of low-grade gliomas and their response to therapies”**

Praca została napisana pod kierunkiem dra habilitowanego Marka Bodnara z Wydziału Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego. Kopromotorem jest dr D. Víctor M. Pérez-García z Uniwersytetu w Castilla-La Mancha w Hiszpanii. Promotorem pomocniczym jest dr habilitowana Monika Piotrowska z Wydziału Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego.

Praca dotyczy zastosowania prostych modeli matematycznych do opisu czasoprzestrzennej ewolucji populacji komórek rakowych glejaka niższych stopni złośliwości histologicznej LGG (low grade glioma) wyznaczonej głównie poprzez stopień anaplazji (tzn. odróżnicowywania się) komórek. Według klasyfikacji WHO, obejmującej cztery stopnie, jest to stopień II. W fazie tej mamy do czynienia z populacją komórek o niewielkim zagęszczeniu, oraz nielicznymi atypowymi mitozami prowadzącymi do odróżnicowywania się komórek. Populacje nowotworowe w fazie LGG mogą z czasem przechodzić w fazę złośliwą HGG (high grade glioma), charakteryzującą się obecnością komórek, które uległy anaplazji tj. stały się komórkami silnie odróżnicowanymi i silnie namnażającymi się.

#### **Cele pracy**

Tytuł dobrze odzwierciedla zagadnienia podjęte w rozprawie. Zadania, jakie postawiła sobie Autorka polegały na:

- konstrukcji i analizie modelu matematycznego charakteryzującego wzrost wielkości populacji nowotworu glejaka o niskiej złośliwości histologicznej (LGG) w wybranym punkcie przestrzennym oraz jej zachowanie się w odpowiedzi na działania chemoterapeutyczne TMZ (temozolomidem)
- Opracowanie modelu opisującego zjawisko stopniowego przekształcania się komórek rakowych w formy bardziej złośliwe i agresywne HGG (high grade glioma).
- konstrukcji i analizie modelu matematycznego charakteryzującego wzrost przestrzennej populacji nowotworu glejaka LGG oraz jej zachowanie się w odpowiedzi na działania różnych protokołów chemoterapeutycznych.

Motywy przewodnim mgr Magdaleny Bogdańskiej w przedłożonej rozprawie, jest sformułowanie modeli jak najprostszych, których weryfikacja może być dokonana poprzez

wyniki badań w placówkach medycznych zajmujących się leczeniem nowotworów mózgu. Badania te dostarczają informacji odnośnie średnicy dwuwymiarowego rzutu obszaru zajmowanego przez populację nowotworową w określonych punktach czasowych. Oprócz tego pozwalają one stwierdzić, czy w populacji pojawiły się już komórki nowotworowe o większej złośliwości HGG. W efekcie, rozważone zostały stosunkowo proste modele składające się co najwyżej z dwóch równań. Jedno z nich zawsze opisuje gęstość lub całkowitą ilość komórek LGG. Drugie równanie, w zależności od rozdziału, opisuje frakcję komórek, które zostały uszkodzone w wyniku działania temozolomidu lub też frakcję komórek typu HGG. Autorka zdecydowała się zatem świadomie na rezygnację z wielu istniejących modeli gliomy, pomijając np. uwzględnianą w niektórych modelach różnicę we współczynnikach dyfuzji komórek rakowych w substancji białej i szarej mózgu. Co więcej, intencjonalnie ogranicza swoją analizę wyłącznie do czasów, dla których obecność frakcji HGG nie wpływa jeszcze istotnie na rozwój populacji nowotworowej.

### Metodologia

Rozpatrywane w rozprawie układy równań mają standardową postać, dlatego też zagadnienia istnienia i jednoznaczności rozwiązań mogą być rozstrzygnięte za pomocą klasycznych twierdzeń. W konsekwencji działania Autorki skoncentrowały się na znalezieniu jak najprostszych i efektywnych, choć często opartych na dużych uproszczeniach, podejść, które pozwoliłyby na otrzymanie jawnych wyrażeń charakteryzujących ewolucję populacji nowotworowej. Dużą rolę w rozprawie odgrywają obliczenia numeryczne. Autorka używa ich zarówno do doboru parametrów modelu, walidacji otrzymanych formuł przybliżonych, jak też do analizy wrażliwości rozwiązań układu ze względu na wariację jego parametrów.

### Organizacja rozprawy

Praca składa się z pięciu rozdziałów, spisu literatury obejmującego 214 pozycji, oraz dwóch rozdziałów dodatkowych: Appendixu A, w którym przedrukowana jest praca *Delay effects in the response of low-grade gliomas to radiotherapy: a mathematical model and its therapeutical implications*, *Mathematical Medicine and Biology* **32** (2015), 307–329, której współautorką była mgr Magdalena Bogdańska, oraz Appendixów B.1 oraz B.2, w których podane są matlabowe kody numeryczne rozwiązujące układy (2.2) oraz (3.1). Praca rozpoczyna się bardzo dobrym Wprowadzeniem (Introduction), w którym naszkicowane są zasadnicze aspekty modelowania nowotworów mózgu. Cel pracy jest dobrze zdefiniowany a przedstawione fakty, stwierdzenia i koncepcje poparte są odwołaniem do odpowiednich pozycji literaturowych. Autorka wykazuje się umiejętnością formułowania myśli, hipotez, lematów, twierdzeń matematycznych, dyskusji otrzymanych rezultatów oraz ich usytuowania w stosunku do innych prac.

### Rezultaty

Zaproponowane w rozprawie modele opisywane są układami równań różniczkowych zwyczajnych, bądź też odpowiadającymi im układami równań typu reakcji-dyfuzji. Cha-

rakter możliwych rozwiązań tych układów (w szczególności ich jednorodne przestrzenne stany stacjonarne) jest określony przez wartości parametrów modelu i tego rodzaju analiza została przeprowadzona w rozprawie w sposób niezwykle staranny. Do stosunkowo interesujących rezultatów można również zaliczyć twierdzenia rozdziału 2.2.2 dotyczące istnienia rozwiązań periodycznych układu (2.15). Zasadniczą wartością rozprawy są jednak rezultaty odnoszące się do efektów chemoterapeutycznych. W rozdziale 2, zakładając ustalone protokoły podawania leków, Autorka, w ramach opracowanego modelu, znajduje przybliżone formuły analityczne na czas  $t_{RP}$  od zakończenia podawania leku, po którym objętość populacji rakowej przyjmuje wartość minimalną. Uzyskane wartości bardzo dobrze zgadzają się z danymi dostarczonymi poprzez obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). Świadczy to o adekwatności zaproponowanego modelu. W rozdziale 4 Autorka pokazuje, że wzrost rozmiarów guza może być efektywnie zamodelowany prostym układem równań, w którym funkcja opisująca procesy transformacji LGG w HGG zależy wyłącznie od sumarycznej gęstości obu frakcji. Mimo, że przeprowadzone symulacje numeryczne dotyczyły przypadku jednowymiarowego, poprzez dobór odpowiednich parametrów, uzyskuje bardzo dobrą zgodność z danymi eksperymentalnymi. W rozdziale tym podane są również przybliżone wyrażenia na czas do rozpoczęcia transformacji oraz zależność promienia guza od czasu uzyskaną poprzez analizę rozwiązań odpowiedniego równania skalarnego typu Skellama. Wydaje się, że najcenniejsze z punktu widzenia aplikacji medycznych, jest rezultat zawarty w rozdziale 4, w którym Autorka analizuje wpływ protokołów podawania leków na czas do rozpoczęcia transformacji LGG→HGG. W ramach zaproponowanego modelu, różnice w przeżywalności pacjentów, w zależności protokołu terapeutycznego, mogą wynosić nawet 2 lata.

### Uwagi krytyczne

Wydaje się, że w przypadku numerycznej analizy modeli zadanych przez równania różniczkowe cząstkowe, Autorka niepotrzebnie ograniczała się do przypadków przestrzenie jednowymiarowych. Ograniczenie to może być istotne szczególnie w początkowym okresie symulacji, kiedy krzywizna brzegu populacji nowotworowej jest duża. Liczba punktów eksperymentalnych dla każdego pacjenta jest mała i w przybliżeniu równa liczbie parametrów rozpatrywanych modeli. Np. w przypadku modelu (3.2.a)-(3.2.b) mamy do wyboru aż 5 parametrów, podczas gdy liczba punktów eksperymentalnych, do których dofitowuje się model wynosi 5-7. Zastanawia w szczególności, różnica w doborze współczynników dyfuzji fazy złośliwej HGG, które zmieniają się od  $2 \cdot 10^{-3}$  do 0.9 w zależności od pacjenta (Tabela 3.4). Modele nie biorą również explicite pod uwagę szkodliwych efektów ubocznych chemioterapii. Rozpatrywane modele należałoby zatem rozszerzyć o elementy teorii sterowania.

Niektóre dowody napisane są w sposób pośpieszny, zbyt skrótowy, a nawet niepełny (np. dowód Twierdzenia 3.2, czy też argumentacja pomiędzy wzorami (3.14) i (3.16)). W rozdz. 4.1 rozważany jest problem istnienia rozwiązania układu (4.2) w postaci fali biegnącej łączącej asymptotycznie stany ustalone  $(0, 0)$  oraz  $(0, 1)$ . W dowodzie istnienia



stosuje się metodę perturbacji singularnych, zakładając, że poszukiwana fala ma prędkość  $\vartheta$  dostatecznie dużą co do modułu, tzn. taką że  $\vartheta^2 \gg 1$ . Niestety, Autorka nie sprawdza, czy znalezione rozwiązanie nie jest tożsame z falą biegnącą dla drugiego równania układu (po przyjęciu  $P = 0$ ), którą otrzymuje się 'za darmo'.

#### Uwagi końcowe

Mimo powyższych uwag krytycznych, uważam że przedstawiona rozprawa ma dużą wartość w dziedzinie matematyki stosowanej. Praca może służyć jako doskonały przykład współpracy lekarzy i matematyków czy też tworzenia modeli matematycznych opartych na danych eksperymentalnych, tak więc matematyki prawdziwie aplikacyjnej. Autorka pokazała, że w początkowym stadium nowotworu glejaka, daje się on efektywnie opisać (przede wszystkim w swoim aspekcie geometrycznym) głównie jako proces rywalizacji o przestrzeń zapewniającą dostęp do substancji pokarmowych, tlenu, itp. Takie, zdawałoby się bardzo uproszczone podejście, ma sens, bo ewentualne wyleczenie, bądź też znaczące opóźnienie rozwoju nowotworu może nastąpić tylko w jego bardzo wczesnym okresie, przed przejściem do fazy HGG implikującej inne skomplikowane procesy podyktowane zjawiskami anaplazji. W tym kontekście decydujące wydaje się przede wszystkim opracowanie jak najlepszych protokołów terapeutycznych właśnie w początkowym stadium choroby.

Należy również zaznaczyć, że mgr Magdalena Bogdańska jest współautorką 4 prac opublikowanych lub przyjętych do druku w renomowanych czasopismach, w których podejmowane są zagadnienia związane bezpośrednio z tematyką rozprawy. Świadczy to o akceptacji zaprezentowanych w rozprawie metod przez międzynarodowe środowisko naukowe.

**Reasumując**, stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez *Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym* dnia 14 marca 2003 roku (z późn. zmianami). Dlatego wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej pt. *Mathematical models for the dynamics of low grade gliomas and their response to therapies* oraz dopuszczenie mgr Magdaleny Bogdańskiej do jej publicznej obrony.

Warszawa, dn.25.03.2019

dr. hab. Bogdan Kaźmierczak