

Recenzja pracy  
Wniosek o wyrażenie

Prodzikan  
Wydziału Lekarskiego  
ds. Nauki

Małgorzata Pawłowska

20 maja 2023r.

dr hab. inż. Piotr Zwierzykowski, prof. PP

Politechnika Poznańska

Wydział Informatyki i Telekomunikacji,

Instytut Sieci Teleinformatycznych

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

przygotowana dla Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Tytuł rozprawy: **Methods for energy metabolism modeling using queueing theory**

Autor rozprawy: **mgr Sylwester Michał Kloska**

Promotorzy rozprawy: dr hab. n.med. Michał Woźniak, prof. UMK  
prof. dr hab. inż. Tadeusz A. Wysocki  
dr inż. Tomasz Marciniak, prof. PBŚ

Dziedzina: nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Dyscyplina: nauki medyczne

### 1. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy (teza rozprawy) i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora?

Podstawowym celem, który postawił przed sobą Kandydat było „przygotowanie i opracowanie modeli symulacyjnych komórkowych szlaków metabolicznych i szlaku sygnałowego odpowiedzi komórkowej na insulinę z wykorzystaniem teorii kolejek oraz ocena możliwości symulacji hamowania tych szlaków.” Podjęty przez Doktoranta problem jest problemem aktualnym i ważnym, zarówno pod względem teoretycznym, jak i praktycznym.

W tym celu wykazania tezy rozprawy Kandydat sformułował następujący szereg logicznie uporządkowanych zadań badawczych:

- 1 Ocena możliwości wykorzystania modeli obliczeniowych do symulacji i śledzenia zmian stężeń metabolitów w czasie rzeczywistym.

- 2 Ocena możliwości symulacji inhibicji dehydrogenazy pirogronianowej indukowanej przez leki stosowane w terapii raka piersi, przy użyciu kombinacji tamoksyfenu z metforminą lub fenforminą, poprzez porównanie modelowych zmian stężeń metabolitów cyklu Krebsa z danymi literaturowymi.
  - 3 Ocena wykonalności symulacji inhibicji dehydrogenazy 6-fosfoglukonianowej (6PGD) hamowania indukowanego przez knockdown genu 6PGD w terapii raka płuc poprzez porównanie modelowych zmian w stężeniach metabolitów szlaku pentozofosforanowego i danych literaturowych.
  - 4 Ocena wpływu GAPDH jako regulatora aktywności mTORC1, w której pośredniczy białko regulatorowe. Ocena wpływu aktywności mTORC1 na ilość cząsteczek GLUT4 wykorzystywanych w transporcie glukozy.
- Wszystkie wyżej wymienione zadania badawcze zakładały wykorzystanie teorii kolejek do tworzenia modeli obliczeniowych. W modelach tym zakładano, że enzymy będą pełniły funkcje stanowisk obsługi, a cząsteczki będą odgrywały rolę zgłoszeń w kolejce.

Autor nie sformułował tezy rozprawy. Pomimo to można jednak stwierdzić, że cel rozprawy i zadania badawcze zostały przez Autora dostatecznie jasno i precyzyjnie sformułowane.

**2. Jaka jest przydatność rozprawy z punktu widzenia nauk medycznych, czy założenia przyjęte przez autora są uzasadnione?**

Nie będąc specjalistą w tej dyscyplinie trudno w mi jednoznacznie wypowiedzieć się w takim kontekście na temat przydatności rozprawy. Mogę jedynie opierać się na stwierdzeniach zawartych w publikacjach stanowiących integralną część rozprawy, które przed opublikowaniem były poddane wnikliwemu procesowi recenzyjnemu oraz na stwierdzeniach i wnioskach Autora pracy.

Na tej podstawie - w kontekście teorii kolejek - mogę stwierdzić, że Doktorantowi udało się wykorzystać założenia i mechanizmy kolejkowe w modelach symulacyjnych szlaków metabolicznych (cyklu Krebsa i szlaku pentozofosforanowego) oraz szlaku sygnałowego odpowiedzi komórkowej na insulinę, czego dowodem mogą być zawarte w artykułach, stanowiących integralną część pracy, porównania z danymi eksperymentalnymi.

Opierając się na stwierdzeniach Autora rozprawy i współautorów artykułów mogę stwierdzić, że opracowane modele metaboliczne poprzez zastosowanie teorii kolejek pozwalają nowe spojrzenie na modelowane zagadnienia. Stanowią niejako pionierską pracę w tym obszarze badawczym. Możliwość tego nowego podejścia - po potwierdzeniu jego skuteczności poprzez porównanie z dokładnymi danymi eksperymentalnymi - może istotnie wpłynąć na wiele obszarów badań w obrębie nauk medycznych m.in. poprzez wprowadzenie możliwości nowego podejścia do badań w obszarze terapii nowotworowej, czy badania procesów starzenia się.

Na tej podstawie można zatem stwierdzić, że tematyka badań podejmowanych w rozprawie jest aktualna i wpisuje w międzynarodowy nurt badań prowadzonych w dziedzinie uprawianej przez Autora.

**3. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora i jakie są jej słabe strony?**

Za najbardziej istotne i oryginalne wyniki Autora uważam:

- Opracowanie modeli obliczeniowych szlaków metabolicznych korzystających z teorii kolejek, które umożliwiają symulację i śledzenie zmian stężeń metabolitów w czasie rzeczywistym.
- Opracowanie modeli obliczeniowych korzystających z teorii kolejek, które umożliwiają symulacyjną ocenę inhibicji dehydrogenazy pirogronianowej, indukowanej przez leki stosowane w terapii raka piersi, poprzez analizę zmian stężeń metabolitów cyklu Krebsa.
- Opracowanie modeli obliczeniowych korzystających z teorii kolejek, które pozwalają na ocenę wykonalności hamowania dehydrogenazy 6-fosfoglukonianowej (6PGD) wywołanej przez obniżenie do minimum genu 6PGD w terapii raka płuc, poprzez analizę zmian w stężeniach metabolitów szlaku pentozofosforanowego.
- Opracowanie modelu obliczeniowego korzystających z teorii kolejek, który można wykorzystać do oceny sygnałowej odpowiedzi komórkowej na insulinę.

Po zapoznaniu się z treścią pracy oraz z oświadczeniami Doktoranta i współautorów prac stanowiących integralną część rozprawy uważam, że prezentowane w rozprawie wyniki związane ze zdefiniowanymi przez Kandydata zadaniami badawczymi, stanowią samodzielny i oryginalny dorobek Autora.

Bezpośrednio w odniesieniu do rozważanych w rozprawie rozwiązań oraz prezentowanych wyników badań trudno jest sformułować poważniejsze zastrzeżenia merytoryczne. Wszystkie wyniki przedstawione w rozprawie zostały opublikowane w publikacjach, w których podlegały analizie i ocenie.

Rozprawę oceniam jednoznacznie pozytywnie, jednak podczas jej lektury nasunęły mi się pewne wątpliwości. Skłoniło mnie to, to sformułowania następujących pytań, które w głównej mierze mają charakter polemiczny:



- *Dlaczego w modelach kolejkowych stosowanych w opracowanych programach symulacyjnych przyjęto wykładniczy czas obsługi zgłoszeń i Poissonowi strumień zgłoszeń? Stosując technikę symulacyjną mamy dużą dowolność w tym zakresie i być może można znaleźć rozkłady lepiej oddające charakter napływu metabolitów do kolejek i ich czasów wykorzystywania przez enzymy.*
- *Pewne wątpliwości budzi przyjęcie tych samych parametrów w strumieniu Poissona oraz w strumieniu obsługi zgłoszeń. Czy to oznacza, że w odpowiednim teoretycznym modelu kolejkowym przyjęte natężenie ruchu wynosi 1 Erl? Czy konsekwencje takiego założenia były przedmiotem rozważań?*
- *Znane są modele analityczne sieci kolejkowych (np. sieci Jacksona). Dlaczego w zaproponowanych modelach obliczeniowych nie uwzględniono modeli tego typu? Czy takie rozważania były prowadzone?*

Nie zauważyłem w trakcie lektury rozprawy błędów językowych, ani merytorycznych, a drobne zastrzeżenia lub wątpliwości, o których pisałem powyżej mają charakter polemiczny i nie mogą mieć wpływu na ostateczną pozytywną ocenę pracy. Uważam, że recenzowana rozprawa zawiera wiele oryginalnych wyników i wnosi wartościowy wkład w rozwój nauk medycznych.

**4. Czy rozprawa świadczy o dostatecznej wiedzy autora i znajomości współczesnej literatury z zakresu dyscypliny naukowej, jakiej rozprawa dotyczy?**

Obszerna literatura przytoczona w pracy (spis publikacji zawiera 79 pozycji) świadczy o rozległej wiedzy i orientacji Autora w dziedzinie, którą uprawia. Zamieszczone pozycje z ostatnich lat (ponad 30% cytowanych prac zostało opublikowane po 2013 roku) można uznać za potwierdzenie, że Kandydat nie zajmuje się tematyką wyczerpaną, lecz przeciwnie, jest ona aktualna i inspirująca badawczo. O kompetencji Kandydata świadczą również 3 artykułów w czasopiśmie, których jest współautorem, a które stanowią integralną część rozprawy. Prace te zostały opublikowane w znaczących międzynarodowych czasopiśmie naukowych tj. „*Bioinformatics*”, „*Scientific Reports*” oraz „*PLOS ONE*” (IF=15,679; 440 pkt.).

**5. Czy autor wskazał umiejętność poprawnego i przekonującego przedstawienia uzyskanych przez siebie wyników (zwięzłość, jasność, poprawność redakcyjna rozprawy)?**

Cel, zakres, podstawy metodologiczne, rezultaty osiągnięte w rezultacie badań i sformułowane wnioski zostały przedstawione w rozprawie najczęściej jasno i precyzyjnie. Kandydat wykazał, że

skutecznie opanował metody symulacyjnego modelowania modeli stosowanych w obszarze biologii obliczeniowej, w szczególności algorytmy genetyczne i mechanizmy teorii kolejek. Posiada również dużą wiedzę dotyczącą praktycznych możliwości wykorzystania proponowanych modeli. Autor jasno przedstawił swój wkład do dziedziny badań, w której mieści się rozprawa. Układ, strona redakcyjna i terminologiczna rozprawy nie budzą większych zastrzeżeń.

## 6. Czy wyniki rozprawy mogą mieć lub mają znaczenie praktyczne?

Zaproponowane przez Autora modele obliczeniowe mają duży potencjał praktyczny.

Modele związane z modelowaniem szlaków metabolicznych pozwalają na analizę indywidualnego szlaku metabolicznego danej osoby. Pozwala to na opracowanie indywidualnego planu leczenia, dzięki któremu można będzie zwiększyć jego skuteczność oraz zminimalizować skutki uboczne. Można je również wykorzystać w procesie opracowania i testowania nowych leków i zapewne w wielu innych obszarach. Z kolei modele sygnałowego szlaku odpowiedzi komórkowej na insulinę wydaje się, że mają największy potencjał w kontekście aktywności białka Akt, którego aktywność ma duże znaczenie w wielu procesach komórkowych tj. wzrost komórek, metabolizm i przeżycie, a więc na proces starzenia się. Warto jednak podkreślić, że potencjalne użyteczność tych modeli w dużej mierze zależy od dokładności danych wejściowych i założeń przyjętych w samym procesie modelowania.

Można zatem potwierdzić przydatność metod modelowania szlaków metabolicznych i sygnałowych, co pozwala na lepsze zrozumienie, uczenie się i prowadzenie badań in silico.

Pozwala to na stwierdzenie, że rozprawa może mieć istotny wpływ na wiele obszarów o znaczeniu praktycznym.

## 7. Czy rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez obowiązujące przepisy?

Biorąc pod uwagę wnioski zaprezentowane w poprzednich punktach i wymagania podane w Artykule 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (z późniejszymi zmianami) uważam, że **rozprawa doktorska** mgra Sylwestra Michała Kloska pt. „*Metody modelowania metabolizmu energetycznego z wykorzystaniem teorii kolejek*” („*Methods for energy metabolism modeling using queueing theory*”) zawiera **oryginalne rozwiązania problemu naukowego** oraz dowodzi, że **Kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną** w dyscyplinie nauki medycze i **posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.**

Biorąc pod uwagę pionierski charakter opracowanych modeli oraz jakość publikacji stanowiących integralną część przedłożonej rozprawy doktorskiej wyrażam przekonanie, że **spełniają one z wyraźnym nadmiarem wymagania ustawy** o tytule naukowym i stopniach naukowych.

Dlatego wnoszę o dopuszczenie rozprawy doktorskiej Pana mgra Sylwestra Michała Kloska pt. „Metody modelowania metabolizmu energetycznego z wykorzystaniem teorii kolejek” („Methods for Energy metabolism modeling using queueing theory”) do publicznej obrony i wnioskuje o jej wyróżnienie.

  
-----  
Podpis