

Prof. dr hab. inż. Andrzej Świerniak
Katedra Inżynierii i Biologii Systemów
Politechnika Śląska
ul. Akademicka 16, 44-101 Gliwice
andrzej.swierniak@polsl.pl

28.08.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej
Mgr Kai Gutowskiej
zatytułowanej:

*Podjęcia systemowe do modelowania i analizy wybranych procesów związanych z
powstawaniem i rozwojem miażdżycy*

Recenzja przygotowana została na zlecenie Dziekana Wydziału Informatyki i Telekomunikacji Politechniki Poznańskiej, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Informatyka Techniczna i Telekomunikacja, prof. dr hab. inż. Andrzeja Jaskiewicza z dnia 28.07.2023. Zgodnie z prośbą zleceniodawcy postużyłem się załączonym formularzem recenzji.

1. Problem badawczy i jego znaczenie

Podstawowym problemem badawczym rozprawy jest analiza przydatności różnych podejść systemowych do modelowania i zrozumienia procesów powstawania i rozwoju miażdżycy. Problem niewątpliwie ma charakter naukowy, bowiem mimo powszechności chorób związanych z procesami miażdżycowymi i ich wysokiej śmiertelności, wiedza na temat mechanizmów progresji miażdżycy jest ograniczona, badania nad genezą tych mechanizmów, profilaktyką i kierunkami rozwoju terapii procesów miażdżycowych są prowadzone w różnych ośrodkach, brakuje skutecznych narzędzi pozwalających na efektywne systemowe podejście do tego problemu. W moim przekonaniu, tylko takie podejście może prowadzić do zrozumienia tak złożonego procesu. Oczywiście jest, że jakikolwiek postęp w tej dziedzinie, oprócz wkładu naukowego ma duże znaczenie praktyczne. Należy przy tym podkreślić, że zastosowane przez doktorantkę metody, zarówno wcześniej stosowane w analizie systemów (niekoniecznie biologicznych), jak i ich modyfikacje i oryginalne narzędzia, zaproponowane w pracy, mogą być stosowane do wielu innych procesów biologicznych. Zresztą, w rozprawie oprócz modeli opisujących procesy miażdżycowe, rozpatrywane są również inne zjawiska biologiczne. Czasem łączy się to ze znanymi lub prawdopodobnymi relacjami między procesami miażdżycowymi a tymi zjawiskami, czasem zaś tych bezpośrednich relacji nie ma, ale analizowane modele pozwalają przedstawić zalety i wady rozważanych narzędzi i efektywność proponowanego podejścia systemowego. Podstawowe narzędzia informatyczne w rozprawie bazują na metodach wykorzystujących sieci Petriego i w tym zakresie, oprócz znanych technik, zaproponowane zostały różne rozszerzenia i modyfikacje tych technik i oryginalne metody analizy. Należy przy tym podkreślić, że oprócz badań, które można nazwać stosowanymi, polegających na wykorzystaniu wspomnianych narzędzi do modelowania i analizy systemów biologicznych, praca zawiera również wyniki badań uważanych za podstawowe w zakresie informatyki czy też nauk obliczeniowych, a mianowicie dotyczących złożoności obliczeniowej stosowanych algorytmów i aspektów kombinatorycznych wybranych problemów obliczeniowych. Istotną wartością rozważań przedstawionych w pracy jest także porównanie podejścia wykorzystującego sieci Petriego (i szerzej metodologii teorii grafów i sieci) z metodami wykorzystującymi modele w postaci równań różniczkowych i różnicowych (błędnie, moim zdaniem, nazywanych modelami macierzowymi).

2. Wkład autora

Omawiając problemy badawcze rozważane w rozprawie i ich znaczenie wspominałem już o wkładzie doktorantki. Gdyby biologia systemów zyskała należne jej miejsce w formalnym katalogu dyscyplin naukowych, nie miałbym wątpliwości, by określić wkład autorki rozprawy w rozwój tej dyscypliny jako znaczący. Nawiasem mówiąc, w mojej opinii, dyscyplina taka nie tylko istnieje, ale należy do najszybciej i najbardziej wszechstronnie się rozwijających dyscyplin naukowych, tyle, że nie wiedzą lub nie chcą wiedzieć o tym tzw. decydenci. Na dokonania doktorantki, składają się bowiem oryginalne wyniki zarówno w zakresie zrozumienia procesów biologicznych jak i rozwoju narzędzi obliczeniowych i metod informatycznych i ich wykorzystania w modelowaniu i analizie systemów biologicznych. Wszystkie te osiągnięcia stały się możliwe dlatego, że doktorantka, moim zdaniem, nie tylko opanowała w bardzo dobrym stopniu zagadnienia informatyki (co wynika z jej wykształcenia) i szeregu zagadnień biologicznych (co wynika prawdopodobnie ze współpracy z lekarzami i biologami), ale przede wszystkim z myślenia systemowego, którego nauczyła się w czasie prowadzenia badań nad rozprawą. Przechodząc do szczegółów wkład autorki rozprawy można podzielić na 3 grupy. Pierwsza, dotyczy oryginalnych i istotnych z punktu widzenia reprezentowanej dyscypliny naukowej rezultatów w zakresie informatyki teoretycznej. Zaliczyłbym do nich, przede wszystkim, osiągnięcia w zakresie kombinatorycznych aspektów występowania i anty-występowania niezmienników podzbiorów tranzycji w sieciach Petriego, w tym konstrukcję algorytmu dokładnego dla wybranego problemu występowania, zaproponowanie algorytmu tabu search dla odpowiednio dużego problemu tego typu, czy też dowód przynależności wybranego problemu anty-występowania do klasy problemów NP-zupełnych i silnie NP.-zupełnych, a także konstrukcję algorytmu dokładnego rozwiązania tego problemu. Druga grupa to osiągnięcia z zakresu informatyki stosowanej, czy ściślej bioinformatyki i biologii obliczeniowej. Wskazałbym tutaj wprowadzenie analizy ważności i różne jej rozwinięcia zaproponowane w rozprawie jako narzędzia badania modeli złożonych systemów biologicznych wykorzystujących sieci Petriego, wykorzystanie istniejących metod analizy tych modeli i ocenę ich przydatności dla konkretnych rozważanych problemów, a także porównanie wyników różnych podejść analizy systemowej do modelowania systemów biologicznych, a mianowicie podejścia opartego na zastosowaniu sieci Petriego oraz równań stanu zarówno z czasem ciągłych (wykorzystujących równania różniczkowe zwyczajne) jak również z czasem dyskretnym (wykorzystujących równania różnicowe). Nawiasem mówiąc, nie wiem, dlaczego, doktorantka modele tego ostatniego typu nazywa modelami macierzowymi. Istotą tych modeli nie jest bowiem zapis macierzowy, lecz rekurencyjność zapisu i własność stanu, którą posiadają istotne zmienne tego modelu. Istotnym osiągnięciem tej grupy rozważań jest także zaproponowanie, tzw. modelowania dualnego wykorzystującego oba podejścia. Nie jest to może wynik całkowicie oryginalny, ale jest nim w zakresie rozważanych zastosowań. Trzecia grupa rezultatów stanowiących wkład doktorantki w rozwój nauki to wyniki o charakterze biologicznym. W zasadzie w przypadku wszystkich rozważanych procesów biologicznych, autorce rozprawy udało się uzyskać oryginalne wyniki dotyczące własności tych procesów czy też potwierdzić lub obalić hipotezy spotykane w literaturze przedmiotu. Wymieniłbym, na pierwszym miejscu, wyniki potwierdzające hipotezę o roli procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego w rozwoju choroby miażdżycowej, i związane z nią rezultaty dotyczące wpływu palenia papierosów i procesów krzepnięcia w tych zagadnieniach. Z pozostałych rezultatów pragnę wymienić wynik dotyczący związków między rozwojem procesów miażdżycowych i patogenezą tętniaka aorty brzusznej, który, z jednej strony potwierdza wspólne czynniki regulujące oba procesy chorobowe, z drugiej strony, negatywnie ocenia bezpośredni związek między miażdżycą, a pękaniem tętniaków. Na wyróżnienie zasługują także wyniki dotyczące relacji między infekcją CoVid-2 a nadciśnieniem tętniczym. Interesujące, z punktu widzenia wiedzy biomedycznej, wnioski przynosi również analiza modelu relacji między homeostazą

żelaza a niedoborem witaminy A. Autorce rozprawy udało się wykazać, że deficyt ten jest głównie związany z pozytywną regulacją hepcydyny. Niemniej jednak, przedstawiony i przeanalizowany model nieco rozczarowuje. Doktorantka nie bierze pod uwagę stanu obecnych badań nad ferroptozą, które z punktu widzenia systemowego nie powinny być pomijane.

Trzeba przy tym podkreślić, że oprócz wymienionych rezultatów, zarówno dotyczących zjawisk biologicznych, jak i rozwoju narzędzi obliczeniowych w bioinformatyce, doktorantka z wszystkich prowadzonych badań wysnuwa istotne wnioski dotyczące różnych narzędzi informatycznych, co stanowi również ważny wkład w rozwój informatyki jako dyscypliny naukowej.

3. Poprawność

Rozprawa jest napisana poprawnym językiem, opis prowadzonych badań i uzyskanych wyników nie budzi zastrzeżeń. Dotyczy to zarówno aspektów formalnych jak i merytorycznych. Nie mam zastrzeżeń odnośnie przedstawionych wniosków i ich uzasadnień, poprawności przyjętych założeń, stosowanych definicji, sformułowania twierdzeń i przeprowadzenia ich dowodów. W przypadku przedstawienia problemów teoretycznych, np. zawartych w rozdziale 5 rozważań dotyczących aspektów kombinatorycznych, warto podkreślić, że doktorantka wykazała dużą dbałość o precyzję w formułowaniu definicji, założeń i konkluzji oraz elegancję w dowodzeniu twierdzeń. Z kolei, przy opisie modeli różnych systemów biologicznych autorka rozprawy starannie wyjaśnia wszystkie istotne elementy modelu, poprawnie interpretuje relacje między zjawiska biologicznymi a ich odpowiednikami w strukturze modeli, prawidłowo wyciąga wnioski z wyników uzyskanych z analizy i ewentualnie symulacji tych modeli i przekłada te wnioski na konkluzje dotyczące własności biologicznych. Podsumowując, wykazuje się dojrzałością zarówno w formułowaniu zagadnień, które chce rozwiązać, jak i interpretacji uzyskanych wyników. Jeszcze raz, chciałbym podkreślić, że z punktu widzenia biologii systemów, rozprawa doktorska może uchodzić za wzorcowo przygotowaną. Oczywiście nie oznacza to, że w rozprawie nie można znaleźć błędów i kontrowersyjnych fragmentów. Uważnie czytając rozprawę, udało mi się znaleźć pewną liczbę usterek redakcyjnych o charakterze błędów składniowych, fleksyjnych, językowych, czy też zwykłych literówek.

Przykładowo, doktorantka w całej rozprawie używa sformułowania „modele oparte o...”. Takie sformułowanie jest niepoprawne, opartym można być o coś fizycznego, np. o płot. Natomiast w przypadku pojęć abstrakcyjnych powinno się pisać o „opieraniu się na...” lub po prostu o wykorzystaniu lub stosowaniu takich czy innych pojęć czy też technik. Innym sformulowaniem, którym często posługuje się doktorantka jest fraza „w ramach tej pracy autor...”. Domyślam się, że doktorantka pisze w ten sposób o sobie, ale ponieważ prace, których to dotyczy mają więcej niż jednego autora i znacznie z pewnością byłoby po prostu pisać o sobie w pierwszej osobie. Nie podoba mi się również stosowany w pracy termin „biologia systemowa”, jestem zwolennikiem „biologii systemów” (Systems Biology).

Poniżej przedstawiam wybrane drobne błędy edytorskie:

str.iii „rozprawa koncentrujące się...”

str. 2 „relacje z innych stanami...”

str. 4 "odbiega o tytułowego schorzenia...”

str. 169 „czasy działa są...”

str. 171 „Precyzując, utworzono...”

str. 172 „opisano do publikacji...”

str. 191 „pozwoliła ma identyfikację...”

str. 195 „Podoba sytuacja...”

str. 208 „analiza też ma...”

Jak widać, nie są to usterki utrudniające czytanie rozprawy, czy tym bardziej prowadzące do nieporozumień, ale warto takich błędów unikać.

4. Wiedza kandydata

Po przeczytaniu rozprawy nie mam wątpliwości odnośnie ogólnej wiedzy doktorantki, zarówno w reprezentowanej przez nią dyscyplinie naukowej: Informatyka techniczna i telekomunikacja, jak i zagadnieniach z innych dyscyplin, których dotyczą prowadzone przez nią badania. Autorka rozprawy demonstruje tę wiedzę nie tylko w rozdziale 2 stanowiącym wprowadzenie teoretyczne do rozprawy, ale również w sekcjach wprowadzających do pozostałych rozdziałów. Jak wspomniałem poprzednio, o wiedzy autorki rozprawy świadczą pozytywnie także omówienia wprowadzanych kolejno modeli systemów biologicznych, metod ich analizy jak i dyskusje otrzymanych wyników. Oczywiście pozostaje sprawą dyskusyjną odpowiedź na pytanie jakie działy dyscypliny Informatyka techniczna i telekomunikacja są w rozprawie reprezentowane i w których z nich doktorantka jest specjalistką. Na pewno, doktorantka jest specjalistką w zakresie bioinformatyki i biologii obliczeniowej, badań operacyjnych, modelowania i symulacji, ale jeszcze raz, pragnę podkreślić, że przede wszystkim rozprawa wskazuje na wielką umiejętność systemowego myślenia przez autorkę, a skoro wynika ona z „backgroundu” w zakresie informatyki, to mogę śmiało stwierdzić, że wiedza doktorantki w zakresie tej dyscypliny jest głęboka. Bardzo dobrze dobrana została bibliografia, a sposób korzystania z niej i odnoszenia się do poszczególnych pozycji bibliografii nie budzi zastrzeżeń.

5. Inne uwagi¹

Na marginesie, chciałbym podkreślić, że chociaż nie mam żadnych zastrzeżeń do oceniania rozprawy w kategoriach dyscypliny Informatyka techniczna i telekomunikacja, mógłbym ją równie wysoko ocenić w kategoriach dyscyplin Inżynieria biomedyczna, czy też Biologia medyczna. W każdej z tych dyscyplin autorka rozprawy wniosła bowiem istotny wkład w jej rozwój.

6. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę opinie zaprezentowane w poprzednich punktach i wymagania zdefiniowane przez obowiązującą obecnie Ustawę, o stopniach naukowych i tytule naukowym (z późniejszymi zmianami) moja ocena rozprawy pod względem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:

A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problem naukowego? (wybierz jedną opcję stawiając znak X)

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdecydowanie TAK	Raczej TAK	Trudno powiedzieć	Raczej NIE	Zdecydowanie NIE

B. Czy po przeczytaniu rozprawy zgadzasz się, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja?

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdecydowanie TAK	Raczej TAK	Trudno powiedzieć	Raczej NIE	Zdecydowanie NIE

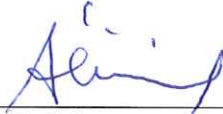
C. Czy kandydat posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej?

¹ Opcjonalnie

*Zdecydowanie
TAK* *Raczej TAK* *Trudno
powiedzieć* *Raczej NIE* *Zdecydowanie
NIE*

Ponadto, biorąc pod uwagę omówiony wcześniej wysoki poziom rozprawy, jakość przedstawionych rozważań teoretycznych, multidyscyplinarność prowadzonych badań, znaczenie praktyczne uzyskanych wyników, a także fakt, iż znaczna część rezultatów pracy została opublikowana w znaczących czasopismach o zasięgu międzynarodowym rekomenduję wyróżnienie rozprawy.

Podsumowując, stwierdzam, że mgr Kaja Gutowska wykazała się wiedzą i umiejętnościami wymaganymi do uzyskania stopnia doktora w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja. Przedstawiona praca doktorska spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim przez odnośne przepisy. Wnioskuje o dopuszczenie mgr Kaji Gutowskiej do publicznej obrony rozprawy doktorskiej. Dodatkowo proponuję wyróżnienie rozprawy, biorąc pod uwagę przytoczone w mojej recenzji argumenty.



Podpis