



Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej
im. Macieja Nałęcz
Polskiej Akademii Nauk

Dr hab. Jan Poleszczuk, prof. IBIB

Warszawa, 16 sierpnia 2025

Recenzja rozprawy doktorskiej

lic. Frederica Grabowskiego pt. *Decoding viral infections and cellular signaling via mathematical modelling*

Promotor: Prof. dr hab. Tomasz Lipniacki

Promotor pomocniczy: dr Marek Kochończyk

1. Zagadnienia naukowe rozpatrywane w pracy

Przedmiotem pierwszej części rozprawy są zagadnienia związane z modelowaniem rozprzestrzeniania się infekcji wirusowej zarówno na poziomie komórkowym, jak i w populacji ludzkiej. Na poziomie komórkowym Autor zaproponował przestrzenny, stochastyczny model agentowy, który następnie skalibrował na podstawie danych pochodzących z eksperymentów dotyczących rozprzestrzeniania się wirusa RSV (ang. Respiratory Syncytial Virus) w hodowli komórkowej. Celem tych prac było pogłębienie zrozumienia mechanizmów działania poszczególnych interferonów w momencie wystąpienia infekcji.

Na poziomie populacyjnym Autor zaproponował szereg modeli matematycznych mających na celu pogłębienie wiedzy na temat dynamiki pandemii COVID-19, która rozpoczęła się na początku 2020 roku i objęła swoim zasięgiem cały świat. W szczególności zaproponowane modele służą dokładniejszemu oszacowaniu klasycznych współczynników opisujących rozprzestrzenianie się infekcji wśród ludzi.

W drugiej części rozprawy Autor skupił się na zagadnieniu sygnalizacji komórkowej, istotnym również z punktu widzenia rozprzestrzeniania się infekcji na poziomie komórkowym. Szczególną uwagę poświęcono problemowi identyfikowalności parametrów modeli oraz jej wpływowi na ich stosowalność, a także aspektom związanym z teorią informacji, w tym informacji wzajemnej (ang. Mutual Information).

Doświadczenia ostatnich lat, w szczególności pandemia COVID-19, unaocznily potrzebę pogłębionych badań nad dynamiką procesów infekcyjnych oraz możliwościami przewidywania ich przebiegu. Należy oczekiwać, że w przyszłości pojawią się kolejne pandemie, co czyni rozwój modeli matematycznych i komputerowych kluczowym elementem przygotowania do skutecznego reagowania na zagrożenia zdrowotne. Biorąc powyższe pod uwagę, należy

stwierdzić, że rozpatrywane w pracy problemy są aktualne i dobrze wpisują się w nurt obecnie prowadzonych badań naukowych.

W rozprawie wyróżniono aż dziesięć hipotez badawczych, które odzwierciedlają zawartość publikacji składających się na całość pracy. Hipotezy te zostały w znacznym stopniu potwierdzone przez Autora, choć dyskusyjne pozostaje, czy wszystkie założenia i wnioski nie wymagają dalszych analiz – na co wskazują uwagi przedstawione w dalszej części recenzji.

W celu weryfikacji hipotez związanych z epidemiologią i biologią Autor opracował różnego rodzaju modele matematyczne i obliczeniowe, które – po wzbogaceniu o odpowiednie dane – umożliwiały ocenę prawdziwości poszczególnych hipotez. We wszystkich przypadkach konieczna była implementacja modeli, co wymagało przygotowania dedykowanego oprogramowania komputerowego, w tym narzędzi do analizy danych. Nie ulega zatem wątpliwości, że tematyka rozprawy mieści się w zakresie dyscypliny Informatyka techniczna i telekomunikacja.

2. Struktura pracy

Rozprawa składa się ze streszczenia w języku angielskim oraz polskim, wprowadzenia, hipotez badawczych, podsumowania wyników zawartych w publikacjach składających się na rozprawę, dyskusji, listy publikacji Autora wchodzących w skład rozprawy, listy repozytoriów z oprogramowaniem opracowanym na potrzeby badań, listy konferencji i seminariów, w których brał udział Autor, informacji o finansowaniu, bibliografii, załączonych przedruków publikacji oraz oświadczeń o wkładzie poszczególnych osób w publikację.

We wprowadzeniu Autor w sposób zwięzły wprowadza czytelnika w tematykę rozprawy oraz przedstawia motywację podjęcia badanego zagadnienia wraz z opisem badanych hipotez. W rozdziale poświęconym opisowi głównych wyników Autor kolejno odnosi się do stawianych hipotez oraz wskazuje, w których publikacjach znajdują się wyniki weryfikujące ich prawdziwość. W dyskusji Autor krótko przedstawia ograniczenia przeprowadzonych badań oraz możliwe kierunki dalszych prac.

Układ pracy oceniam jako prawidłowy, choć bardziej wskazane byłoby przedstawienie listy publikacji bezpośrednio po streszczeniach, szczególnie że Autor we wprowadzeniu odwołuje się do nich przy pomocy słów kluczowych i symboli. Czytelnik dopiero w dalszej części rozprawy orientuje się, do czego odnoszą się te odwołania.

3. Analiza źródeł

Spis literatury w głównej części rozprawy zawiera 48 pozycji, z czego jedna odnosi się do preprintu na arXiv ([19]), pięć do wiadomości online ([24], [26–29]), a trzy do materiałów pokonferencyjnych ([37], [40], [43]). Wszystkie pozycje są bezpośrednio związane z tematyką rozprawy i, w przypadku publikacji naukowych, odnoszą się do aktualnych artykułów z renomowanych czasopism. Pewne zastrzeżenie może budzić jednak stosunkowo skromna

bibliografia w głównej części pracy; należy jednak pamiętać, że rozprawa oparta jest na publikacjach, które sumarycznie zawierają przeszło dwieście pozycji bibliograficznych. Po zapoznaniu się również z bibliografią zawartą w publikacjach mogę stwierdzić, że całościowy dobór źródeł świadczy o dobrym rozeznaniu Kandydata w literaturze światowej dotyczącej tematyki, którą się zajmuje.

4. Oryginalność i silne strony rozprawy

W pracach składających się na rozprawę wykorzystano metody stosunkowo standardowe (z wyjątkiem wyników dotyczących ewaluacji estymatorów informacji wzajemnej), jednak sposób ich zastosowania oraz uzyskane rezultaty są niewątpliwie oryginalne i znaczące. Wyniki te znalazły miejsce w istotnych międzynarodowych czasopismach naukowych. Publikacje Autora dotyczące COVID-19 zostały dotychczas łącznie zacytowane ponad 200 razy (wg bazy Scopus), co świadczy o ich wysokiej istotności.

Do szczególnie wartościowych i oryginalnych elementów rozprawy, istotnych zarówno z naukowego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia, można zaliczyć:

- Przy wykorzystaniu przestrzennego stochastycznego modelu agentowego, skalibrowanego na podstawie wyników eksperymentalnych z kultury komórkowej narażonej na infekcję wirusem RSV, wykazano, że zainfekowane komórki albo wytwarzają białka wirusowe, albo interferony - przekaźniki biochemiczne ostrzegające komórki jeszcze niezainfekowane.
- Za pomocą modelu matematycznego uwzględniającego tzw. superroznośców wykazano, że początkowe szacunki dynamiki rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 mogły być znacznie niedoszacowane.
- Zaproponowano nowe podejście do szacowania momentu pojawienia się nowego wariantu wirusa SARS-CoV-2 na podstawie akumulacji mutacji zachodzących w trakcie jego ewolucji.
- Opracowano nowy sposób porównywania estymatorów informacji wzajemnej między zmiennymi losowymi (miary określającej redukcję entropii jednej zmiennej po poznaniu wartości drugiej), który rozszerza typowe podejście oparte na relatywnie prostych rozkładach testowych.

Silną stroną rozprawy jest niewątpliwie całościowe podejście do większości rozważanych problemów: Autor nie tylko proponuje nowe modele, ale również kalibruje i waliduje je na różnorodnych zbiorach danych, a następnie udostępnia publicznie pakiet oprogramowania umożliwiający przeprowadzanie symulacji i analiz, który każdy badacz może wykorzystać w swoich badaniach. W dzisiejszym świecie, w którym nowe metody są publikowane niemal codziennie, szczególnie ten ostatni element zasługuje na pochwałę.

5. Słabsze strony rozprawy

Do słabszych stron pracy należą:

- Brak starannego i wyczerpującego opisu metod matematycznych wykorzystywanych w publikacjach składających się na rozprawę. We wprowadzeniu oraz w rozdziałach podsumowujących wyniki brak jest odwołań do literatury (nawet przeglądowej) dla wielu kluczowych i istotnych metod zastosowanych w pracy. Nie przedstawiono na przykład wystarczająco bogatych informacji o istniejących rozwinięciach klasycznych modeli typu SIR (szczególnie przestrzennych) ani o modelach agentowych, które mają bardzo bogatą historię i wiele różnych nurtów badawczych. Nawet wspomniana metoda Gillespiego nie została w pracy odpowiednio opisana.
- Sformułowania niektórych hipotez nie są w pełni klarowne. Na przykład w przypadku hipotezy 1 pierwsze zdanie przedstawia znany fakt, a nie hipotezę, co może wprowadzać czytelnika w błąd. W hipotezach 3 i 5 nie jest jasne, co dokładnie stanowi hipotezę – całość przypomina raczej stwierdzenie na temat wyników uzyskanych dopiero po przeprowadzeniu badań.
- Publikacje składające się na rozprawę, choć tematycznie powiązane, w rzeczywistości obejmują trzy oddzielne nurty badawcze, które nie są ze sobą ściśle powiązane. Wydaje się, że Autor mógłby na potrzeby rozprawy skupić się na jednym z tych nurtów i przedstawić go bardziej wyczerpująco i szczegółowo. Wielość różnych nurtów i wyników sprawiła, że wprowadzenie, opis wyników oraz dyskusja traktują poszczególne nurty dość pobieżnie.

Oryginalność i mocne strony rozprawy zdecydowanie przeważają jednak nad jej słabszymi elementami.

6. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne

W pracy pojawiły się pewne braki lub niejasności w elementach istotnych z punktu widzenia merytoryki, do których Doktorant powinien odnieść się w trakcie obrony. W szczególności:

6.1. Zastanawia dość swobodne potraktowanie zagadnienia stosowalności modeli typu SIR w przypadku modelowania populacji komórek w warunkach laboratoryjnych. Jak sam Autor wskazuje w części 1.1, model SIR zakłada stałą populację w czasie, tj. $(S+I+R)' = 0$. W przypadku eksperymentów z komórkami w laboratorium założenie to bardzo często nie jest spełnione, ponieważ komórki mogą ulegać spontanicznej apoptozie, podziałom itp. Bezpośrednia stosowalność tego typu modeli w takich układach eksperymentalnych powinna zostać dokładniej omówiona i uzasadniona.

6.2. Autor w swojej pracy stwierdza, że alternatywnym wobec prezentowanego podejściem do rozwinięcia opisu czasu inkubacji infekcji jest zastosowanie równań z opóźnieniem, które – jak twierdzi – nie pozwalają jednak na uchwycenie stochastycznej natury procesu i mogą prowadzić

do ujemnych (niefizycznych) rozwiązań. To stwierdzenie wydaje się nieprawidłowe, ponieważ w literaturze istnieją prace opisujące sposoby stochastycznego modelowania reakcji z opóźnieniem, analogicznie do modeli bez opóźnienia (Recenzent publikował prace w tym zakresie). Co więcej, ujemne rozwiązania pojawiają się jedynie w przypadku niepoprawnego sformułowania modelu. Podejście zaproponowane przez Autora w dużym stopniu upraszcza zjawisko, dlatego jego stosowalność wymagałaby szerszego omówienia w odniesieniu do istniejącej literatury.

6.3. W nawiązaniu do punktu powyżej, zaproponowane przez Autora podejście, polegające na wprowadzeniu wielu kroków pośrednich, wiąże się z koniecznością wprowadzenia dodatkowych „sztucznych” parametrów, których wartości mogą być trudne do określenia. Autor sam zauważa ten problem i poświęca mu publikację dotyczącą identyfikowalności parametrów. Warto jednak, aby podczas obrony przedyskutował przypadki, w których zastosowanie takich sekwencyjnych modeli jest rzeczywiście nieuniknione, a nie stanowi jedynie przybliżenia wprowadzającego dodatkowe problemy.

Pozostałe uwagi ogólne i komentarze (niewymagające odnoszenia się w trakcie obrony):

6.5. Wprowadzenie we wstępie oznaczeń typu [Dynamics], [Omicron], odnoszących się do elementów występujących dopiero w dalszej części pracy, jest niefortunne i może wprowadzać zamieszanie. Odnośniki te stają się zrozumiałe dopiero znacznie później.

6.6. Autor nie zachował należytej staranności przy opisie pozycji bibliograficznych – trzy klasyczne prace ([1], [2], [3]) zawierają niepoprawne daty publikacji. Ponadto niektóre pozycje są niewłaściwie sformatowane lub niepełne.

6.7. Na stronie 11 znajduje się nieprawidłowe odwołanie do Figure 2B (powinno być do Figure 3B).


6.8. W podpisie pod Figure 5 lub bezpośrednio na samych rysunkach należałoby jednoznacznie określić znaczenie symboli R , I oraz R/I , ponieważ obecnie czytelnik musi się tego domyślać.

6.9. Na końcu sekcji 3.4 Autor stwierdza, że model nie odtworzył wielokrotnych fal zakażeń, które, jak twierdzi, są głównie związane z pojawianiem się nowych wariantów wirusa. Należy jednak zauważyć, że sezonowe fale zakażeń mogą występować również bez pojawienia się nowych wariantów – ich skala może być jedynie modyfikowana przez nowe warianty.

6.10. W sekcji 3.6 Autor posługuje się określeniami „the true system”, „true trajectories”. Nie są to precyzyjne sformułowania i – mimo że intencja Autora jest zrozumiała – nie powinny być stosowane w rozprawie naukowej.

7. Ocena końcowa rozprawy

Podsumowując, pomimo uwag szczegółowych przedstawionych powyżej, uważam, że mocne strony pracy zdecydowanie przeważają nad słabszymi. Stwierdzam, że lic. Frederic Grabowski wykazał się wiedzą i umiejętnościami uprawniającymi go do ubiegania się o stopień doktora nauk technicznych w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja. Przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim przez ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz.U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.). W szczególności rozprawa doktorska prezentuje szeroką wiedzę teoretyczną Kandydata, jej przedmiotem jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a na jej treść składa się zbiór opublikowanych i tematycznie powiązanych artykułów naukowych. Wniosuję o dopuszczenie lic. Frederica Grabowskiego do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.



Dr hab. Jan Poleszczuk, prof. IBIB