

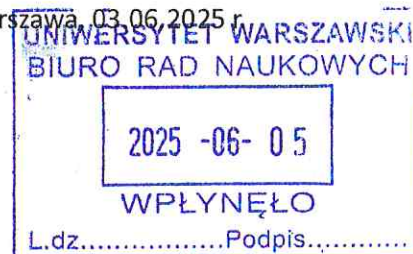
dr hab. Piotr J. Rudzki

Kierownik Laboratorium Bioanaliz

Centrum Badawczo-Rozwojowe Celon Pharma S.A.

pj.rudzki@wp.pl

Warszawa, 03.06.2025 r.



Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Piotra Radzińskiego

pt. Computational methods for leading-edge mass spectrometry techniques

Recenzja powstała na prośbę Rady Naukowej Dyscypliny Informatyka Uniwersytetu Warszawskiego zgodnie z uchwałą Rady nr 60 z dn. 20 marca 2025 r. Recenzja została przygotowana na podstawie: (1) rozprawy doktorskiej w języku angielskim ze stycznia 2025 r., liczącej 91 stron; (2) dorobku naukowego kandydata uwzględnionego w bazach Web of Science; (3) życiorysu naukowego Kandydata.

1. Ocena rozprawy doktorskiej

1.1. Ocena merytoryczna

Wybór zagadnień związanych ze spektrometrią mas i podjęcie próby rozwiązania praktycznych problemów analitycznych jest bardzo dużym atutem rozprawy. Technika spektrometrii mas przyczyniła się do dynamicznego rozwoju wielu dziedzin nauki, jest jednym z podstawowych narzędzi badawczych stosowanych w naukach o życiu i naukach medycznych. Przykładem może być rewolucja w zakresie możliwości wykonywania badań farmakokinetycznych zapoczątkowana wprowadzeniem do praktyki laboratoryjnej w latach 1990-tych spektrometrów mas połączonych z wysokosprawnymi chromatografami cieczowymi. Dlatego wysoko oceniam trafność i aktualność doboru zagadnień będących tematem pracy: wyznaczania masy monoizotopowej, kodowania obrazów uzyskanych za pomocą spektrometrii mas oraz oceny niepewności pomiaru. Chociaż wszystkie z powyższych zagadnień są związane ze spektrometrią mas to ich rozpiętość wykracza poza zakres badań typowy dla prac doktorskich. Rozprawa ma charakter interdyscyplinarny – łączy zagadnienia związane z metodami obliczeniowymi oraz chemią analityczną. W tym kontekście uzasadniona jest opieka dwóch promotorów: prof. dr hab. Anny Gambin (profesor nauk matematycznych) oraz dr hab. Jakuba Karasińskiego (doktor habilitowany dziedzina nauk ścisłych i przyrodniczych / nauki chemiczne).

Zastosowanie zróżnicowanych metod obliczeniowych do rozwiązania praktycznych problemów chemii analitycznej pozwoliło na uzyskanie wyników o wysokiej wartości naukowej i aplikacyjnej.

1.1.1. Wstęp

Wstęp w zwięzły i klarowny sposób wprowadza czytelnika w tematykę rozprawy i prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Autora, odwołując się do odpowiednio dobranych pozycji piśmiennictwa. Po ogólnym informacjach o spektrometrii mas (MS), kolejne podrozdziały skrótowo opisują zagadnienia rozwinięte w dalszej części rozprawy: (a) wyznaczanie masy monoizotopowej, (b) kompresję obrazów uzyskanych za pomocą spektrometrii mas oraz (c) ocenę niepewności pomiaru w atomowej spektrometrii mas.

Na pozytywną ocenę wstępu nie wpływają wymienione poniżej niedoskonałości. W tabeli 1.1. zabrakło stabilnych izotopów wodoru (wymienionych w opisie tabeli), ze względu na opisane w kolejnym rozdziale badanie oligonukleotydów ważne byłoby uwzględnienie w tej tabeli także stabilnych izotopów azotu, tlenu i fosforu. Przy opisie izotopologów (str. 10) cennym uzupełnieniem mogłaby być informacja o izotopomerach i ich potencjalnym wpływie na badania opisane w rozdziale 2 rozprawy. Stwierdzenie, że widmo masowe zwykle dotyczy mieszaniny wielu cząsteczek (str. 10) nie jest prawdziwe dla każdego pola badawczego, w którym stosowana jest spektrometria mas – np. w trakcie opracowania metod bioanalitycznych (służących do ilościowego pomiaru stężeń leków i metabolitów) widmo masowe rejestruje się dla roztworu jednego analitu (wzorca). Stwierdzenie, że jonizacja typowo obejmuje przyłączenie kationu wodoru (str. 11) jest prawdziwe wyłącznie w przypadku zastosowania jonizacji dodatniej. W opisie Ryciny 1.1. zabrakło interpretacji widma – dla czytelnika może nie być jasne dlaczego dla związku o masie 16 951 Da obserwujemy na widmie jony o m/z ok. 1900 oraz ok. 2100. W pierwszym paragrafie podrozdziału 1.1. (str. 12) jako podstawowy pierwiastek występujący w cząsteczkach biologicznych powinien być wymieniony azot, a w kontekście analizy oligonukleotydów także fosfor.

1.1.2. Wyznaczanie masy monoizotopowej dużych cząsteczek

Rozdział 2 uważam za najważniejsze osiągnięcie przedstawione w rozprawie doktorskiej. Wyznaczanie mas monoizotopowych jest kluczowe dla prawidłowej identyfikacji związków chemicznych. W przypadku dużych cząsteczek jest zadaniem skomplikowanym. Podjęcie tej tematyki jest szczególnie ważne ze względu na wzrost udziału leków biologicznych w liczbie innowacyjnych produktów leczniczych zatwierdzanych przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków. Dlatego opracowanie i adaptacja algorytmu do wyznaczania masy izotopowej białek i oligonukleotydów to istotny wkład Autora w rozwój narzędzi badawczych stosowanych do rozwiązywania ważnych i aktualnych problemów badawczych nauk biomedycznych.

Opisy kolejnych etapów rozwiązywania problemu badawczego są wzbogacone ilustracjami ułatwiającymi zrozumienie poruszanych zagadnień, z których na wyróżnienie zasługuje Rycina 2.5 prezentująca schemat dopasowania widma symulowanego do danego widma eksperymentalnego. Autor przeprowadził kompleksowe porównanie działania opracowanego algorytmu *Envemind* z algorytmem *MIND* (Lermyte et al., 2019). Krytyczna analiza wyników pozwoliła wskazać na silne strony opracowanego algorytmu – jego zastosowanie daje najlepsze rezultaty w przypadku widm o wysokiej jakości, a możliwość pracy w szerokim zakresie mas jest przewagą *Envemind* w porównaniu do innych algorytmów. Autor wskazuje także na ograniczenie algorytmu, który operuje wyłącznie na widmie pojedynczej cząsteczki – powoduje to konieczność izolacji badanej cząsteczki lub przeprowadzenia dekonwolucji sygnału.

Badania nad oligonukleotydami niosą nadzieję na opracowanie terapii chorób dotychczas nieuleczalnych. Tym ważniejsze jest podjęcie się przez Autora rozprawy opracowania algorytmu *MIND4OLIGOS* będącego adaptacją metodologii *MIND*. Również w tym rozdziale Autor dokonuje oceny ograniczeń algorytmu określając częstotliwość błędnych wyników. Umiejętność krytycznej oceny własnych wyników i zdefiniowania ograniczeń opracowanej metodologii świadczą o dojrzałości do samodzielnej pracy naukowej.

Lektura rozdziału 2 nasunęła mi poniższe pytania. Czy można uznać zmienne za skorelowane w niewielkim stopniu („slightly correlated”, str. 23) w przypadku współczynników korelacji na poziomie 0.07-0.12? Czy dla wartości ζ przedstawionych na Rycinie 2.3., dla których ocena wizualna sugeruje rozkład log-normalny, średnia geometryczna nie byłaby lepszą miarą tendencji centralnej niż średnia arytmetyczna? Pozytywną ocenę wyników prac opisanych w rozdziale 2 potwierdza ich opublikowanie w dwóch pracach oryginalnych, w których doktorant jest pierwszym lub drugim autorem.

1.1.3. Kompresja obrazów uzyskanych za pomocą spektrometrii mas

Rozdział 3 dotyczy kodowania i dekodowania obrazów uzyskanych za pomocą spektrometrii mas. Obszar ten jest ważny dla nauk medycznych, ponieważ obrazowanie za pomocą MS pozwala na rozróżnianie tkanek zdrowych i chorych. Narzędzia oparte na tej technice będą coraz częściej używane w trakcie przeprowadzania operacji chirurgicznych, w tym z zakresu onkologii.

Opracowaną metodologię przedstawiono w formie klarownego opisu kolejnych działań, zilustrowanego: (a) schematem blokowym opisującym procesy uczenia kodera-dekodera, (b) graficznym odzwierciedleniem procedury dopasowania, (c) schematem przedstawiającym przetwarzanie obrazów MS. Potwierdzenie prawidłowego działania opracowanego algorytmu zilustrowano na przykładzie obrazowania mysiego pęcherza moczowego (PRIDE database ID:

PXD001283) oraz biopsji przełyku Barretta wykonanej u pacjentów (PRIDE database ID: PXD028949). Opracowane oryginalne rozwiązanie pozwoliło na skuteczną kompresję danych co ilustrują przykłady przedstawione w rozprawie: z 1,5 GB do 8.5 MB dla mysiego pęcherza moczowego oraz z 54.21 GB do 81.26 MB dla biopsji przełyku Barretta. Opracowana metoda kompresji obrazów pozwala zarówno na efektywniejsze ich przetwarzanie jak i bardziej ekonomiczną archiwizację danych.

Ciekawym uzupełnieniem tego rozdziału mogłoby być dodanie uzasadnienia wyboru rodzaju obrazów i podstawy na jakiej wytypowano liczbę analizowanych obrazów danego rodzaju. Wyniki prac opisanych w rozdziale 3 zostały opracowane w postaci manuskryptu będącego w procesie redakcyjnym podczas pisania niniejszej recenzji. Doktorant jest pierwszym autorem tego manuskryptu.

1.1.4. Badanie niepewności pomiaru w atomowej spektrometrii mas

Rozdział 3 dotyczy szacowania niepewności w pomiarach dokładnych stosunków izotopowych. Poruszane zagadnienia są ważne w kontekście zapewnienia spójności pomiarowej, porównania i interpretacji wyników. W ramach wprowadzenia Autor opisał działanie aparatury i różne pola zastosowania wielodetektorowej spektrometrii mas sprzężona z plazmą wzbudzaną indukcyjnie (MC-ICP-MS): geochemię i kosmochemię, archeologię, badanie zanieczyszczenia środowiska, badania biochemiczne i kliniczne. Nieścisłością jest przypisanie do archeologii badań autentyczności obrazów namalowanych w XVI i XVII w., które to badania bardziej pasują do historii sztuki lub konserwacji dzieł sztuki. W dalszej części rozdziału przedstawiono trzy wybrane metody kalibracji, wskazując metodę SSB (ang. Sample-standard bracketing) jako najbardziej bezpośrednie podejście do korekty masy. Metodologia oceny niepewności pomiaru została zilustrowana przykładem wyodrębniania selenu z próbek geologicznych i biologicznych, w tym z certyfikowanych materiałów referencyjnych.

Pozytywnej oceny rozdziału 3 nie zmieniają poniższe spostrzeżenia. Na str. 62 nie sprecyzowano poziomu istotności przy jakim wykonywano testy t-Studenta i Shapiro Wilka. Zabrakło też wskazania na jakiej podstawie wykonano powyższe testy dla wszystkich próbek łącznie (Tabela 4.1., wiersz „jointly”). Wyniki prac opisanych w rozdziale 4 opublikowano w pracy oryginalnej, w której doktorant jest trzecim autorem.

1.2. Ocena strony redakcyjnej

Rozprawa została napisana w języku angielskim, zawiera stronę tytułową, oświadczenia promotorów i autora rozprawy oraz 89 numerowanych stron tekstu. Rozprawa została podzielona na 6 rozdziałów. Praca zawiera spis 26 rycin i spis 8 tabel. Rozprawa jest opracowana w sposób zrozumiały, przejrzysty, czytelny i odpowiednio ilustrowana rycinami i tabelami. Zwięzłość jest atutem pracy. Formatowanie

tekstu jest konsekwentne. Autor wykazał należyłą dbałość o stronę redakcyjną pracy co jest ważną cechą naukowca, istotną nie tylko przy badaniach interdyscyplinarnych.

Nie udało mi się zidentyfikować związku z tematem rozprawy doktorskiej podrozdziału 1.4. „Statistical methods for medical research” oraz rozdziału 5 „Medical research”. Uwzględnienie prac na str. 17 (List of other publications) jest wystarczającym dowodem na aktywność naukową Autora wykraczającą poza tematykę rozprawy. Przytoczone poniżej przykłady niedoskonałości redakcyjnych przedstawiam aby zapobiec wystąpieniu analogicznych błędów w przyszłych pracach Autora.

- a) Ponieważ rozprawa ma dwóch promotorów to tytuł oświadczenia zamiast „Supervisor’s statement” należało sformułować w liczbie mnogiej „Supervisors’ statement”.
- b) Sformułowanie w abstrakcie „danych pochodzących z eksperymentów spektrometrii mas” jest skrótem myślowym i powinno być zastąpione przez „danych eksperymentalnych uzyskanych z analiz wykonanych za pomocą spektrometrii mas”.
- c) W spisie treści nie uwzględniono zestawienia piśmiennictwa (Bibliography, str. 83).
- d) Str. 9. Zamiast określenia spektrometrii mas jako „subfield of analytical chemistry” bardziej właściwym wydaje mi się określenie „technique widely used in analytical chemistry”.
- e) Str. 10 i 21. Symbole użyte we wzorze 1.1. i w opisie ryciny 2.1 nie zostały wyjaśnione.
- f) Str. 16. Angielska nazwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego to „Medical University of Warsaw”.
- g) Str. 17-18. Umieszczenie list publikacji i podziękowań pomiędzy rozdziałem 1 i 2 jest nietypowe. Właściwszym wydaje się umieszczenie tych sekcji bezpośrednio przed spisem treści.
- h) Str. 17. Zaprezentowanie pracy w trakcie recenzji w Analytical Chemistry w zestawieniu „List of publications of major results from the thesis” jest mylące, ponieważ praca nie jest opublikowana.
- i) Str. 17, 85-89. W zestawieniu „List of other publications” tytuły czasopism powinny być napisane wielką literą (Polish Archives of Internal Medicine, JMIR Mental Health, Frontiers in Psychiatry). Podobny błąd występuje przy części cytowanego piśmiennictwa w rozdziale „Bibliography”.

Powyższe uwagi krytyczne nie wpływają na pozytywną ocenę strony redakcyjnej pracy.

2. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy mgr Piotra Radzińskiego indeksowany w bazie Web of Science obejmuje:

- 3 publikacje związane z pracą doktorską (praca znajdująca się w recenzji w Analytical Chemistry nie została uwzględniona w poniższej ocenie dorobku)
- 5 publikacji i 1 abstrakt konferencyjny nie związane z pracą doktorską.

Wszystkie prace są pracami wieloautorskimi opublikowanymi w latach 2019-2024. Łączna liczba cytowań wynosi 123 (122 bez autocytowań), indeks Hirscha = 3.

Z wyjątkiem jednej pracy nie wchodzącej w zakres rozprawy doktorskiej, wszystkie prace zostały opublikowane w trybie otwartego dostępu.

Publikacje związane z pracą doktorską zostały opublikowane w renomowanych czasopismach: Analytical Chemistry (dwie prace, Impact factor₂₀₂₃ = 6.8, Q1 in Analytical Chemistry, 140 pkt MNiE) oraz Journal of the American Society for Mass Spectrometry (1 praca, Impact factor₂₀₂₃ = 3.1, Q1 in Spectroscopy, Q2 in Analytical Chemistry, 70 pkt MNiE). W tych pracach mgr Piotr Radziński jest pierwszym, drugim lub trzecim autorem. Publikacje związane z pracą doktorską były cytowane łącznie 7 razy, ograniczona liczba cytowań jest związana z niedawną datą opublikowania (jedna publikacja z 2022 r. i dwie publikacje z 2024 r.).

Warta podkreślenia jest współpraca międzynarodowa, w szczególności z Uniwersytetem w Hasselt (Belgia) udokumentowana stażem naukowym i wspólnymi publikacjami (dwie prace związane z doktoratem).

Dorobek oceniam jako bogaty na tym etapie kariery naukowej, wskazujący na dobre przygotowanie do współpracy w zespołach multidyscyplinarnych. Z obowiązku recenzenta wskazuję na brak publikacji przeglądowej. Brak ten nie stanowi przeszkody do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora, ponieważ wstępy do publikacji zawierają kompleksowe przedstawienie stanu bieżącej wiedzy dotyczącej zagadnień poruszanych w publikacjach.

3. Podsumowanie

Temat rozprawy doktorskiej jest ważny i aktualny. Zastosowanie metod obliczeniowych pozwoliło na oryginalne rozwiązanie praktycznych problemów naukowych z zakresu chemii analitycznej. Opisy metodologii oraz uzyskanych wyników są klarowne i zwięzłe. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną mgr Piotra Radzińskiego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych. Powyższe argumenty wskazują na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez Autora rozprawy.

Stwierdzam, że **rozprawa doktorska mgr Piotra Radzińskiego pt. „Computational methods for leading-edge mass spectrometry techniques” spełniania wymagania określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) oraz w uchwale Senatu Uniwersytetu Warszawskiego (Uchwała nr 157 z dnia 29 czerwca 2022 r.)** określającej sposób postępowania w sprawie nadania stopnia doktora oraz stopnia doktora habilitowanego na Uniwersytecie Warszawskim. W związku z powyższym **wnioskuję o nadanie mgr Piotrowi Radzińskiemu stopnia doktora.**

Ze względu na dobór różnorodnej tematyki, aplikacyjny i interdyscyplinarny charakter badań (połączenie zagadnień związanych z metodami obliczeniowymi oraz chemią analityczną) oraz opublikowanie wyników w renomowanych czasopismach **wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

Piotr Rudzki

