

**Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr. inż. Mariusza Bodziocha**  
**w dziedzinie: Nauk Inżynieryjno-Technicznych**  
**w dyscyplinie: Inżynieria Biomedyczna**

Dane o dr. inż. Mariuszu Bodziochu (stosownie do zasad pkt 5. Umowy):

1)

- a) stopień doktora nauk matematycznych w zakresie matematyki uzyskał na Wydziale Matematyki i Informatyki, Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie w 2017;
- b) nie ubiegał się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego;
- c) miejsce pracy: Wydział Matematyki i Informatyki, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, 2015-2019 asystent, 2019 - obecnie adiunkt.

3)

- b) dane nauko-metryczne: sumarycznie współczynnik Impact Factor = 41,518; sumaryczna punktacja ministerialna = 1953; liczba cytowań (Web of Science) = 103/61, (Baza Scopus) = 120/71, (Baza Google Scholar) = 189/125, (Baza ResearchGate) = 155/121; indeks Hirscha = (odpowiednio) 6,7,9,8;
- c) informacja o liczbie publikacji naukowych: wszystkich = 35, w tym 10 jako osiągnięcie naukowe, 14 po uzyskaniu stopnia doktora, 11 przed uzyskaniem stopnia doktora;
- d) informacja o najważniejszych czasopismach: prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe są publikowane w wysoko punktowanych i prestiżowych czasopismach, większość pozostałych prac (po uzyskaniu stopnia doktora) jest publikowana w dobrych, średnio punktowanych czasopismach, publikacje sprzed uzyskania stopnia doktora są poniżej średniej punktacji;
- g) wykazywanie się istotną aktywnością naukową: wygłosił 29 referatów na krajowych i międzynarodowych konferencjach (13 po uzyskaniu stopnia doktora), był członkiem w 9 (7 po uzyskaniu stopnia doktora) komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych i międzynarodowych, jest członkiem The European Multidisciplinary Society for Modelling and Simulation Technology, brał udział lub kierował 7 projektami badawczymi;
- h) informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę: uczestniczył w 2022 w zespole oceniającym wnioski o przyznanie finansowania badań w programie „Polskie Powroty”, współpracował z sektorem poza uczelnianym jako analityk programista, wykonywanie analiz, organizacja i prowadzenie warsztatów i wykładów.



Tytuł osiągnięcia naukowego przedstawionego w tym postępowaniu habilitacyjnym to: „*Modelowanie i optymalizacja terapii przeciwnowotworowych: rola sterowań osobliwych*”. Składa się na niego cykl 10 powiązanych tematycznie artykułów naukowych: 9 opublikowanych w czasopismach naukowych i 1 w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowej. Dr. inż. Mariusz Bodzioch wykazuje w swoim dorobku aktywność naukową realizowaną w formie stażów, pobyków badawczych na Uniwersytecie Warszawskim oraz staż naukowy i pobyt badawczy na University of Castilla-La Mancha w Ciudad Real. Zatem zgodnie z art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce formalne warunki do nadania stopnia doktora habilitowanego są spełnione. Przedmiotem 9 prac (A1, A2, A3, A5, A6, A7, A8, A9, A10) osiągnięcia jest matematyczne modelowanie dynamiki odpowiedzi nowotworów na konkretne terapie oraz optymalne sterowanie terapiami przeciwnowotworowymi, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia sterowań osobliwych, które w praktyce oznaczają podawanie dawek pośrednich, odmiennie do standardowo stosowanych dawek maksymalnych. Obejmuje ono teoretyczne i numeryczne badanie modeli, sformułowanych w języku równań różniczkowych, opisujących interakcje pomiędzy komórkami nowotworowymi, układem odpornościowym, siecią naczyniową i różnymi strategiami terapeutycznymi, obejmującymi chemioterapię, immunoterapię (CAR-T i wirusową) oraz terapie skojarzone. Stanowi przykład zastosowania metod inżynierii biomedycznej do rozwiązywania rzeczywistych problemów współczesnej onkologii. Przedstawiony dorobek naukowy obejmuje rozwój metod rozwiązywania problemów sterowania osobliwego, modelowanie i optymalizację immunoterapii guzów litych oraz analizę dynamiki oporności na chemioterapię. Zatem tematyka przedstawionego osiągnięcia naukowego dobrze wpisuje się w dyscyplinę inżynierii biomedycznej.

Rezultaty otrzymane w pracach (A1, A2, A3, A5, A6, A7, A8, A9, A10) można wykorzystać do projektowania terapii skojarzonych i immunoterapii w warunkach klinicznych lub przedklinicznych oraz do wspierania podejmowania decyzji w procesie planowania leczenia. Użycie modeli uwzględniających mechanizmy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne wzmacnia translacyjny potencjał zaproponowanych metod. Opracowane metodologie matematyczne mogą być wykorzystane jako podstawa do tworzenia modeli personalizowanych, które są zgodne z aktualnym kierunkiem rozwoju medycyny precyzyjnej. Tym samym przedstawione rezultaty są pogłębieniem integracji inżynierii biomedycznej z medycyną systemową, wzmacniając pozycję modelowania matematycznego i analizy numerycznej jako kluczowego komponentu metodologii badawczej w biomedycynie. Pewien niedosyt wzbudza u recenzenta, w stosowaniu metod matematycznych, w przedstawionych pracach, ograniczenie habilitanta (i jego współautorów) do stosowania tylko warunków koniecznych optymalnego sterowania. Ogranicza to, istotnie, w wielu rozważanych w pracach przykładach, zwłaszcza obliczanych numerycznie, pewność, że wyliczony wynik jest rzeczywiście optymalny lub chociaż bliski optymalnego. Zresztą sam habilitant w swoim autoreferacie podkreśla, że „*Wyniki pracy (A1) podkreślają znaczenie analitycznego badania struktury sterowania optymalnego jako nieodzownego etapu w projektowaniu skutecznych,*



*stabilnych i biologicznie uzasadnionych strategii terapeutycznych*". Przykładem artykułu spośród osiągnięć naukowych, w którym nie chcący uwypuklono słabość metod numerycznych nie wspartych warunkami weryfikacyjnymi (warunkami wystarczającymi) jest praca A4. Dyskutowany jest w niej wariant metody gradientowej, umożliwiający efektywne lokalizowanie i analizowanie osobliwych fragmentów trajektorii sterowania oraz wyznaczania struktury sterowania optymalnego. W opisie metody podkreśla się, że „liczbę przełączeń przyjmuje się arbitralnie na początku działania algorytmu, wyniki uzyskane dla różnych liczb przełączeń porównuje się w celu identyfikacji rozwiązania optymalnego” (porównaj także Algorytm 1 Metoda gradientowa str. 11, Autoreferat) - w jaki sposób? Wybór o wyższej wartości funkcjonału? Ale to wciąż nie musi być optymalny! Moim zdaniem cała praca A4 ma bardziej charakter przyczynkowy (choć ważny) i nie stanowi na tym etapie badań osiągnięcia istotnego. Według mnie niepotrzebnie została dołączona do tego cyklu: ma bardziej charakter badań w matematyce numerycznej niż w inżynierii biomedycznej. Jednocześnie cykl prac A1, A2, A3, A5, A6, A7, A8, A9, A10 jest aż nadto dobry i wystarczający do pozytywnej oceny dorobku habilitanta. Istotą znaczących osiągnięć w wymienionych artykułach nie jest koncentracja na prostym matematycznym badaniu danego modelu matematycznego rozwoju i leczeniu nowotworu oraz ograniczeniu się tylko do rezultatów matematycznych, a rozważanie modelu i jego parametrów w kontekście biologicznym oraz interpretacji medycznej otrzymywanych rezultatów. Mimo, że stosowane narzędzia matematyczne są podstawowe, dosyć proste, a modele matematyczne często upraszczane, to otrzymywane rezultaty, ich interpretacja biologiczna i medyczna jest więcej niż znacząca, nie często spotykana w literaturze. Prawdopodobnie jest to owoc współpracy z współautorem większości artykułów Juan Belmonte-Beitia z Mathematical Oncology Laboratory z Ciudad Real, u którego habilitant spędził kilka miesięcy. Interesujące jest wprowadzenie do badanego funkcjonału w pracy A10 (w większości następnych artykułów tego samego przy różnych interpretacjach jego składników) składnika (nazywanego niestandardowym), którego celem jest penalizowanie krytycznych wartości badanych funkcji. Pozwala on na otrzymanie interesujących, dodatkowych informacji o ewolucji badanych obiektów. Innym ciekawym metodologicznie podejściem do dawkowania leku jest zastosowanie do badania matematycznego modelu rozwiązań z impulsami (A5). W ten sposób łatwiej i dokładniej jest modelować dawkowanie leków (zastrzyków, tabletek), które nie są podawane w sposób ciągły (np. kroplówka). W artykule A2 zaproponowano nową metodę tak zwaną dualną terapii komórkami CAR-T leczenia glejaka wielopostaciowego, ukierunkowanej na heterogeniczną populację guza. Uwzględnienie terapii ciągłej, okresowej i impulsowej, zobrazowanej symulacjami numerycznymi, pozwoliło na uzupełnienie luki istniejącej w literaturze i uzyskanie głębszego zrozumienia problemu. Przeprowadzona w pracy A2 analiza modelu matematycznego pokazała, że przy użyciu pojedynczej dawki komórek CAR-T, również w przypadku terapii z podwójnym celem, wyleczenie nie jest możliwe. Pokazuje się, że oprócz stanu zerowego i stanu  $(K, 0, 0, 0)$ , gdzie K reprezentuje maksymalny rozmiar guza mogą istnieć jeszcze



co najwyżej dwa stany stacjonarne. Oznacza to, że rozważany w pracy A2 model matematyczny ma znacznie bardziej złożoną dynamikę od modelu matematycznego przeanalizowanego w A6. W pracy A2 skupiono się na dwóch głównych przypadkach - sytuacji, gdy guz się zmniejsza oraz sytuacji, gdy wymyka się spod kontroli, ostatecznie zmierzając do maksymalnego rozmiaru K. Stabilność stanu stacjonarnego lub stanu z dużą wartością T (T liczba komórek guza) można interpretować jako ucieczkę nowotworu spod kontroli. Analiza zaprezentowana w A6 dla uproszczonego, dwuwymiarowego modelu pokazała, że często zachodzi ten drugi przypadek. Jednak w rozpatrywanym zakresie parametrów znaleziono taki zestaw, dla którego stan z mniejszą wartością T jest stabilny, ale wtedy współrzędna stanu jest duża, co również może być niekorzystne dla pacjenta w dłuższej perspektywie czasowej. W przypadku, w którym leczenie ma charakter stały, dla stanu wolnego od nowotworu ( $T \equiv 0$ ), który jest biologicznie najbardziej istotny, wykazano, że układ przechodzi bifurkację trans krytyczną, co oznacza, że istnieje wartość progowa, powyżej której stan wolny od nowotworu jest asymptotycznie stabilny.

Zbadano również model w warunkach okresowego i impulsowego leczenia, zakładając możliwość dostarczania pacjentowi dodatkowych dawek komórek CAR-T, czyli podawania tej samej ilości komórek w określonym odstępie czasu. Tym samym w pracy A2 uzyskano warunki umożliwiające skuteczne leczenie, co pozwala w sposób bardziej przejrzysty interpretować wpływ intensywności i częstotliwości leczenia (zarówno ciągłego, jak i impulsowego) na dynamikę modelu oraz ocenić, czy dana strategia terapeutyczna może prowadzić do skutecznego kontrolowania rozwoju nowotworu, czy też nie.

Moim zdaniem praca A2 jest najbardziej dojrzała badawczo i najlepsza spośród przedstawionego osiągnięcia. W pewnym sensie można zauważyć, że wcześniejsze publikacje prowadziły do badań i metodologii opisanej w A2.

Wymienione wyżej osiągnięcia stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny inżynierii biomedycznej. Przedstawiony w Wykazie osiągnięć naukowych (Załączniku nr 4) wkład habilitanta do poszczególnych artykułów jest znaczny i istotny. Stwierdzam zatem, że osiągnięcia naukowe habilitanta spełniają wymagania określone w art. 219 ust.1 pkt 2 ustawy i moja ocena dorobku jest pozytywna.

Podpisał  
Andrzej Nowakowski  
(podpis odręczny)