

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Natalii Braneckiej-Strzelczyk

„Modelowanie i badanie wpływu obciążeń mechanicznych na osteocyty w kontekście mechanotransdukcji i przebudowy tkanki kostnej”

Recenzję opracowano na podstawie pisma Przewodniczącej Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna, prof. dr hab. inż. Agnieszki Jastrzębskiej z dnia 24.10.2025 r. Praca doktorska została przygotowana pod opieką naukową promotora, prof. dr hab. inż. Marka Pawlikowskiego. Promotorem pomocniczym był dr inż. Yanfei Lu.

1. Ocena układu rozprawy doktorskiej i formalnej strony

Recenzowana praca ma objętość 124 stron i składa się z sześciu rozdziałów, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu rysunków i tabel. Doktorantka przestudiowała i zacytowała odpowiednią liczbę źródeł bibliograficznych - 133 pozycje, w tym trzy publikacje współautorskie, co świadczy o odpowiedniej wiedzy teoretycznej i dobrej orientacji w zakresie zagadnień będących przedmiotem rozprawy.

2. Ocena rozprawy doktorskiej

Tematyka pracy jest aktualna i dobrze osadzona we współczesnych badaniach nad układem kostnym. Mechanotransdukcja osteocytów stanowi jeden z kluczowych kierunków badań nad przebudową kości oraz patogenezą chorób, takich jak osteoporoza. Na tym tle analiza i modelowanie wpływu obciążeń mechanicznych na osteocyty naturalnie wpisują się w globalny trend integrowania biomechaniki, biologii komórkowej i metod numerycznych. Tak zarysowany zakres badań ma istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i aplikacyjne,

szczególnie w kontekście projektowania terapii, implantów oraz procedur rehabilitacyjnych. Wprowadzenie pracy spójnie prowadzi od tego tła ku celom badawczym, w logiczny sposób uzasadniając wybór tematu i jego umiejscowienie w aktualnym stanie wiedzy. Doktorantka trafnie wskazuje, że osteocyty, mimo kluczowej roli w mechanotransdukcji i przebudowie kości, są wciąż słabo opisane w modelowaniu matematycznym, zwłaszcza w kontekście dynamicznych zmian cytoszkieletu pod wpływem obciążeń mechanicznych. Luka badawcza została zarysowana jasno - dotychczasowe modele obejmują jedynie wybrane aspekty funkcjonowania komórek i nie uwzględniają w wystarczającym stopniu czasowej przebudowy cytoszkieletu. Na tym tle przekonująco formułowany jest cel pracy - opracowanie matematycznego modelu przebudowy cytoszkieletu komórek kostnych, stanowiącego podstawę opisu adaptacji osteoidu oraz symulacji numerycznych adaptacji komórek i tkanki kostnej pod wpływem obciążeń mechanicznych.

Rozdział drugi stanowi solidne wprowadzenie do zagadnień biomechaniki i mechanobiologii tkanki kostnej, ze szczególnym uwzględnieniem roli osteocytów i procesów mechanotransdukcji. Doktorantka w sposób przejrzysty prowadzi czytelnika od opisu makroskopowej budowy kości, poprzez charakterystykę poszczególnych typów komórek kostnych, aż po szczegółowe omówienie przebudowy kości, mechanotransdukcji oraz roli cytoszkieletu. Pozytywnie oceniam zwłaszcza fragmenty dotyczące funkcjonalnej roli osteocytów jako mechanosensorów oraz znaczenia cytoszkieletu i jego składowych w przekazywaniu sygnałów mechanicznych. Choć opis mechanotransdukcji i cytoszkieletu jest poprawny, na końcu rozdziału brakuje krótkiego podsumowania, które jasno wskazywałoby, które z omówionych zjawisk biologicznych zostaną następnie uwzględnione w modelach z rozdziału piątego i w jaki sposób zostaną w nich odwzorowane. Ułatwiłoby to czytelnikowi powiązanie części przeglądowej z późniejszą warstwą modelową.

W rozdziale trzecim doktorantka w sposób systematyczny przedstawia kolejne klasy modeli - od makroskopowych modeli przebudowy kości, przez modele pojedynczej komórki, aż po szczegółowe ujęcia cytoszkieletu, wyraźnie pokazując ich założenia, zakres stosowalności oraz ograniczenia. Dużym atutem jest konsekwentne wskazywanie, które z omawianych podejść stanowią inspirację dla dalszej części pracy (np. modele optymalizacyjne, modele sieciowe cytoszkieletu), co dobrze uzasadnia oryginalny wkład rozprawy.

W rozdziale czwartym doktorantka w klarowny sposób wychodzi od krytycznej analizy istniejących podejść (modele na poziomie tkanki, komórki i cytoszkieletu) i logicznie uzasadnia lukę badawczą. Mocną stroną rozdziału jest wyraźne przesunięcie akcentu z „samej”

odpowiedzi mechanicznej komórki na proces przebudowy architektury cytoszkieletu jako centralnego integratora bodźców mechanicznych, biochemicznych i środowiskowych. Teza pracy jest sformułowana jasno - wskazuje, że uwzględnienie przebudowy cytoszkieletu osteocytów w modelu adaptacji tkanki kostnej powinno prowadzić do bardziej realistycznej symulacji zjawiska na poziomie mikroskopowym. Założenie to dobrze koresponduje z przedstawionym wcześniej przeglądem literatury i ma charakter nowatorski. Za istotną zaletę uznaję również podkreślenie interdyscyplinarności podejścia oraz odejście od „statycznego” opisu parametrów materiałowych na rzecz opisu procesu, jego dynamiki i zmian architektury, co jest zgodne z aktualnym rozumieniem biologii komórki i mechanobiologii.

Rozdział piąty stanowi zasadniczą część oryginalnego wkładu doktorantki i prezentuje zestaw modeli matematycznych opisujących przebudowę tkanki kostnej w odpowiedzi na bodźce mechaniczne. W sposób konsekwentny przechodzi od ciągłego modelu przebudowy kości 2D z rozdzielną ewolucją modułu objętościowego i ścinania, poprzez jego rozwinięcie o proces dyfuzji, aż do poziomu komórkowego, gdzie wprowadza optymalizację topologiczną cytoszkieletu osteocytu w 2D i 3D, a następnie dopełnia opis o efekty przepływu, sygnału wapniowego, wpływu estrogeny oraz komunikacji między osteocytami. W części dotyczącej modelu 2D warto odnotować rozdzielenie wpływu obciążeń hydrostatycznych i postaciowych oraz pokazanie ich odmiennego wkładu w proces adaptacji. Zaprezentowane studia przypadków (czysto hydrostatyczny, czyste ścinanie, rozciąganie jednoosiowe) są przejrzyste i dobrze ilustrują działanie modelu.

Wprowadzenie modelu trójwymiarowego stanowi wartościowy krok w stronę bardziej realistycznego odwzorowania architektury cytoszkieletu, szczególnie biorąc pod uwagę jego naturalnie przestrzenny charakter. Sformułowanie geometrii jako połowy elipsoidy jest uzasadnionym uproszczeniem i pozwala odtworzyć zróżnicowanie naprężeń wynikające z kierunkowego działania przepływu. Należy odnotować, że w modelu optymalizacji topologicznej 2D (Rozdział 5.4) doktorantka poprawnie uwzględniła jądro komórkowe, przypisując mu odmiennie, wyższe parametry sztywności w porównaniu do cytoplazmy. Jest to kluczowe dla realistycznego odwzorowania redystrybucji sił. Krytyczne jest natomiast, że z tego elementu zrezygnowano w dalszych, bardziej złożonych symulacjach (np. modelu 3D i modelu 2D z przepływem), uzasadniając to ograniczeniami obliczeniowymi. To uproszczenie (pominięcie jądra jako centralnej, sztywniejszej struktury mechanosensorycznej) istotnie ogranicza fizjologiczną wierność tych zaawansowanych przypadków. Na uwagę zasługuje podjęta próba odniesienia wyników do rzeczywistych obrazów mikroskopowych komórek poddanych przepływowi. Konieczne jest wyraźne podkreślenie, że weryfikacja w oparciu

o obrazy mikroskopowe ma charakter wyłącznie jakościowy (wizualna ocena orientacji włókien). Brak analizy ilościowej (np. histogramu orientacji włókien aktynowych, średniej anizotropii struktury) uniemożliwia rzetelną weryfikację trendów. Kluczową kwestią pozostaje również to, że odniesienie dotyczy komórek sercowych, które choć poddawane są przepływowi, wykazują inną architekturę cytoszkieletu i odmienną regulację mechanotransdukcji niż osteocyty. Porównanie to należy więc traktować jako analogiczne, a nie homologiczne z wyraźnym zastrzeżeniem, że nie pozwala ono na ilościową weryfikację modelu osteocytów.

Ujęcie sygnału wapniowego jako elementu integrującego bodźce mechaniczne z reorganizacją cytoszkieletu jest dużym atutem pracy. Włączenie impulsu Ca^{2+} oraz kinetyki formowania/rozpadu włókien aktynowych zgodnie z modelem Deshpande'a ma solidne podstawy literaturowe i jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy o mechanobiologii osteocytów. W efekcie model w naturalny sposób generuje dynamiczne wzmocnienie cytoszkieletu pod wpływem inicjalnego bodźca wapniowego, co dobrze odpowiada zjawiskom obserwowanym *in vitro*. Obecne ujęcie sygnału Ca^{2+} opisuje jego ewolucję w czasie, bez odwzorowania propagacji przestrzennej. Tymczasem w osteocytach fale wapniowe są zjawiskiem przestrzennym, rozchodzącym się wzdłuż sieci wypustek, co stwarza potencjalną możliwość dalszego rozwinięcia modelu.

Bardzo interesujące jest połączenie modelowania mechanicznego z regulacją hormonalną, co jest rzadko spotykane w pracach dotyczących mechanotransdukcji. Doktorantka trafnie przywołuje rolę estrogenów w mechanosensoryczności osteocytów, ochronie przed apoptozą, regulacji sklerostyny oraz modulacji RANKL/OPG. Stanowi to solidne biologiczne uzasadnienie obecności hormonu w modelu. Należy jednak wskazać, że wykorzystanie równań opisujących farmakokinetykę terapii hormonalnej (model osi HPO) do skalowania sygnału mechanicznego może prowadzić do nadmiernych uproszczeń. Model opisuje poziom estrogenów w krwioobiegu, a nie bezpośrednio jego aktywność receptorową w komórce. Cennym elementem jest uwzględnienie referencyjnych poziomów estrogenów, które kotwiczą model w realiach fizjologicznych.

Podsumowanie i wnioski stanowią dobrze przemyślane zwięzłe zakończenie rozprawy i w sposób jasny odwołują się zarówno do celu, jak i postawionej tezy. Doktorantka konsekwentnie pokazuje przejście od modeli makroskopowych przebudowy kości do analizy cytoszkieletu osteocytów, podkreślając, że kluczowym aspektem adaptacji jest dynamiczna reorganizacja struktur komórkowych, a nie wyłącznie statyczne parametry materiałowe. W celu zwiększenia siły perswazyjnej pracy, w podsumowaniu rozdziału należałoby zredukować charakter narracyjny na rzecz syntetycznego zestawienia najważniejszych, oryginalnych

wyników oraz klarownego wskazania ich znaczenia dla dalszego rozwoju modeli mechanotransdukcji.

Poniżej przedstawiam kluczowe zagadnienia, które zgodnie ze standardami akademickimi powinny stanowić przedmiot merytorycznej dyskusji podczas obrony pracy doktorskiej:

1. Co oznacza w praktyce przyjęty promień zasięgu otaczający osteocyty o wartości 0,1 mm? Czy jest to wartość biologicznie uzasadniona; jeśli tak, na podstawie jakich danych?
2. W jaki sposób mechanotransdukcja między osteocytami różni się od lokalnej odpowiedzi jednego osteocytu?
3. Czy można było wyekstrahować choćby prosty wskaźnik orientacji włókien (np. histogram kierunków) i porównać go z wynikiem modelu?
4. Dlaczego estrogen został wprowadzony jako czynnik skalujący sygnał osteocytów, a nie jako parametr modyfikujący bezpośrednio właściwości mechaniczne cytoszkieletu?
5. Czy w Pani modelu zmniejszenie poziomu estrogenu prowadzi do zmian jakościowych (np. destabilizacji), czy tylko ilościowych (zmniejszenie sygnału)? Jak należy to interpretować biologicznie?
6. W jaki sposób różnice między estradiolem, estronem i estriolem mogłyby wpłynąć na bardziej złożone modelowanie?
7. Jak Pani model może pomóc w przewidywaniu ryzyka osteoporozy u kobiet po menopauzie?

3. Redakcyjna strona pracy

Mimo wysokiej jakości merytorycznej i dużej spójności całej pracy, w części redakcyjnej widoczne są pewne elementy wymagające ujednolicenia. Dotyczą one przede wszystkim konsekwencji zapisu, zarówno pod względem językowym, jak i edycyjnym. W kilku miejscach brakuje wskazania źródeł pod rysunkami i tabelami, co utrudnia śledzenie pochodzenia danych. Zauważalne są również powtórzenia fragmentów tekstu. Wzory matematyczne wymagają uzupełnienia znaków interpunkcyjnych oraz dopracowania spójności zapisu symboli, aby zapewnić pełną czytelność formalną.

Należy podkreślić, że powyższe uwagi mają charakter techniczny i nie wpływają na merytoryczną wartość analiz, która pozostaje wysoka.

4. Podsumowanie

W rozprawie przedstawiono szereg interesujących i oryginalnych modeli - od ciągłego opisu przebudowy kości (2D/3D) z rozdzieleniem bodźców hydrostatycznych i dewiatorowych, poprzez optymalizację topologiczną cytoszkieletu, aż po włączenie sygnałów biochemicznych (Ca^{2+} , estrogen, sygnały międzykomórkowe). Taki łańcuch modeli - od tkanki, przez komórkę, po sygnalizację biochemiczną jest spójny z celem pracy i świadczy o bardzo dobrej orientacji doktorantki zarówno w mechanice ciągłej i metodzie elementów skończonych, jak i w mechanobiologii. Tak wielopoziomowa konstrukcja rodzi naturalne pytania o kolejne etapy rozwoju modelu: zakres planowanej walidacji eksperymentalnej, możliwość sprzężenia wieloskalowego (komórka-tkanka-narząd), uogólnienie założeń mechanicznych, identyfikację parametrów na podstawie danych doświadczalnych (np. dyfuzji, progów aktywacji, kinetyki Ca^{2+}) oraz potencjalne implikacje kliniczne (modele osteoporozy, skutki terapii hormonalnej). Perspektywa ta została w podsumowaniu jedynie zarysowana, a przy tak rozbudowanym, interdyscyplinarnym modelu należałoby oczekiwać bardziej systematycznego wskazania konkretnych, mierzalnych kierunków dalszych prac.

5. Wnioski końcowe

Uważam, że rozprawa doktorska mgr inż. Natalii Braneckiej-Strzelczyk nt. *Modelowanie i badanie wpływu obciążeń mechanicznych na osteocyty w kontekście mechanotransdukcji i przebudowy tkanki kostnej* stanowi dojrzałe i oryginalne opracowanie, łączące wiedzę z zakresu biomechaniki i mechanobiologii w celu lepszego zrozumienia złożonych procesów zachodzących w żywych tkankach. Rozprawa spełnia formalne i zwyczajowe wymagania stawiane pracom doktorskim, zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnoszę do Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie doktorantki do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

