

Dr hab. Wiesława Kuniszyk-Józkowiak
Prof. AWF Warszawa, Filia w Białej Podlaskiej
Katedra Nauk Przyrodniczych
ul. Akademicka 2
21-500 Biała Podlaska

Biała Podlaska, 9.01.2022

**Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu – w dyscyplinie nauki
medyczne
– dr n. tech. Tomasz Stokowy**

Odpowiadając na decyzję Rady Doskonałości Naukowej oraz Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o powołaniu mnie do komisji habilitacyjnej, jako recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym, przedstawiam recenzję dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej dr n. tech. Tomasza Stokowego, pracownika naukowego Centrum Analiz Biostatystycznych i Bioinformatycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Department of Clinical Science University of Bergen, Norway.

Recenzja będzie składać się z następujących punktów: sylwetki naukowej Habilitanta, krótkiego opisu kryteriów oceny wg obowiązujących przepisów prawa, oceny wskazanego przez Kandydata osiągnięcia naukowego, oceny pozostałego dorobku naukowego, oceny działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej oraz wniosku końcowego.

1. Sylwetka naukowa – dr. n. tech. Tomasz Stokowy

Dr Tomasz Stokowy ukończył studia w języku angielskim (Makrokierunek: Automatyka i robotyka, elektronika i telekomunikacja, informatyka) na Politechnice Śląskiej w 2009 i uzyskał stopień magistra inżyniera. Promotorem pracy magisterskiej pt.: „Classification of DNA microarray data with random forests” był prof. dr hab. inż. Krzysztof Fujarewicz.

Następnie podjął studia doktoranckie na Wydziale Automatyki, Informatyki i Elektroniki, Politechniki Śląskiej oraz równolegle, dzięki stypendium Fundacji Nauki Polskiej i Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, rozpoczął pracę w Narodowym Instytucie Onkologii, Oddział w Gliwicach, gdzie badał molekularne cechy raka tarczycy. W latach 2012-2013 odbył staż na Uniwersytecie w Lipsku, w Niemczech. Praca nad molekularnymi markerami raka tarczycy zaowocowała kilkunastoma publikacjami. W 2013 r. Tomasz Stokowy obronił pracę doktorską pt.: „Selection of miRNA isoform markers differentiating between follicular thyroid cancer and follicular thyroid adenoma from high-throughput sequencing data” na Wydziale Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej i uzyskał stopień doktora w dziedzinie nauk technicznych - dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna. Promotorem rozprawy był również prof. dr hab. inż. Krzysztof Fujarewicz.

Po doktoracie odbył dwa staże naukowe (Department of Clinical Science, University of Bergen, Norway – 2013-2016; oraz Laboratory Associate, Gerstein Lab, Yale School of Medicine, CT, USA, 2016-2017).

Od 2016 r. jest zatrudniony jako Senior Engineer, Department of Clinical Science, University of Bergen, Norway, a od 2020 r. również specjalista naukowo techniczny w Centrum Analiz Biostatystycznych i Bioinformatycznych, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

2. Kryteria oceny wg obowiązujących przepisów prawa

Zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce art. 219 ust.1 pkt 1 i 2b „stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która: posiada stopień doktora; posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej: 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych

materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b”, oraz pkt 3 „wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej”.

W ust.2. tegoż artykułu zaznaczono ponadto, że „osiągnięcie, o którym mowa w ust. 1 pkt 2, może stanowić część pracy zbiorowej, jeżeli opracowanie wydzielonego zagadnienia jest indywidualnym wkładem osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego.”

3. Ocena wskazanego przez Kandydata osiągnięcia naukowego

Dr Tomasz Stokowy przedstawił cykl 5-ciu powiązanych tematycznie publikacji dokumentujących osiągnięcie naukowe pod tytułem: ”Precyzyjna identyfikacja rzadkich wariantów genetycznych w danych pochodzących z sekwencjonowania DNA wysokiej przepustowości.”

Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF prac składających się na osiągnięcie wynosi 27,841. Łączna liczba punktów MNiSW prac składających się na osiągnięcie wynosi 270 (według załącznika do komunikatu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 31 lipca 2019 r.).

Prace opublikowane zostały w latach 2016-2019 w następujących czasopismach: Bioinformatics, The American Journal of Human Genetics, Scientific Reports (2 prace) oraz European Journal of Human Genetics o wysokich współczynnikach Impact Factor. Zawarto w nich wyniki uzyskane podczas realizacji trzyletniego podoktorskiego stażu Habilitanta w ramach grantu badawczego „Deep Sequencing in Biomedicine”, realizowanego w Genomics Core Facility, Department of Clinical Science, University of Bergen (Norwegia), Celem tych badań było zarówno stworzenia nowych, jak również wykorzystanie istniejących metod i narzędzi informatycznych do precyzyjnej identyfikacji wariantów DNA, które są przyczyną chorób genetycznych. W czterech z wymienionych w autoreferacie publikacji koncentruje się Autor na diagnostyce chorób rzadkich, których fenotypy są heterogenne i mają zróżnicowane podłoże genetyczne. Wiele chorób rzadkich ma niepoznane podłoże genetyczne. Ich diagnostyka wymaga sekwencjonowania całego genomu (WGS), które jest obecnie możliwe dzięki nowej technologii: sekwencjonowania wysokiej przepustowości (ang. Next Generation Sequencing, NGS) pozwalającej na analizę danych o wielkości przekraczającej 50 GB na próbkę.

Dr Stokowy rozpoczął przedstawione badania w 2014 r., kiedy dostępność narzędzi do analizy bioinformatycznej była ograniczona. Zaprojektowany i zaimplementowany przez Niego pakiet RareVariantVis to znaczące osiągnięcie naukowe. Opracowana metoda pozwala na filtrowanie, adnotację i wizualizację rzadkich wariantów genetycznych a nawet identyfikowanie niewykrytych dotąd skomplikowanych wariantów strukturalnych. Publikacja naukowa opisująca to osiągnięcie powstała w 2016 r. (Bioinformatics 2016). Dr Stokowy jest pierwszym autorem publikacji i jak stwierdza w autoreferacie zaproponował hipotezę badawczą, zaprojektował i zaprogramował bibliotekę RareVariantVis w języku R, zgłosił bibliotekę do Bioconductor, pozyskał dane testowe, przetestował pakiet, przygotował wyniki do artykułu oraz napisał manuskrypt. Dr Stokowy przedstawił oświadczenia współautorów, z których wynika, że ich rola polegała na implementacji części oprogramowania oraz pomocy w testowaniu funkcjonalności pakietu. Po zapoznaniu się z artykułem i oświadczeniami współautorów mogę stwierdzić z przekonaniem, że jest to w głównej mierze osiągnięcie naukowe Habilitanta i że wnosi ono istotny wkład w rozwój badań z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Opracowany pakiet RareVariantVis został zastosowany w badaniach nad przyczynami kilku rzadkich chorób genetycznych. Pierwszą z nich był keratolityczny rumień zimowy objawiający się powtarzającym się sezonowo, szczególnie w okresie zimnej i wilgotnej pogody, łuszczeniem skóry. Badaniom poddano osoby dotknięte tą chorobą z Południowej Afryki i Norwegii i odpowiednio dobrane osoby zdrowe. Ze względu na dużą złożoność i wieloaspektowość tych badań uczestniczyła w nich duża grupa badaczy. Wyniki zostały opublikowane w The American Journal of Human Genetics w 2017 r. Dr Tomasz Stokowy wniósł znaczący wkład do odkrycia wariantu we wzmacniaczu genu CTSB u pacjentów norweskich, analizie danych RNA i przygotowaniu wyników analizy. Wariant ten nie został odkryty wcześniejszymi metodami.

Dr Tomasz Stokowy wniósł również istotny wkład w oszacowanie jakości, czułości i specyficzności stosowanych metod wywoływania wariantów genetycznych. We współautorskiej pracy opublikowanej w 2018 r., w Scientific Reports, zaprojektowanej wspólnie z dr Anną Supernat wykazał, że najbardziej dokładne wywołanie wariantów gwarantuje, wykorzystująca sztuczną inteligencję metoda DeepVariant.

Stosując zaimplementowane przez siebie metody oraz właściwie zidentyfikowane najlepsze narzędzie do wywoływania wariantów dr Tomasz Stokowy zaprojektował metodę i przeprowadził analizy danych w syndromie Penttinena, co doprowadziło do odkrycia wariantu będącego przyczyną tej choroby. Wyniki tych analiz opublikowane zostały w European Journal

of Human Genetics w 2019 r. Dr Stokowy wniósł istotny wkład w powstanie tej pracy a mianowicie: zaprojektował metodę analizy danych, zebrał dane, dokonał analiz danych z całych genomów i odkrył wariant będący przyczyną choroby.

Dr Tomasz Stokowy przeprowadził również badania nad rolą rzadkich i częstych wariantów genetycznych w schizofrenii. Analizował warianty związane z biosyntezą kwasów tłuszczowych, odgrywających rolę w procesie mielinizacji u pacjentów ze schizofrenią i wykazał, że nie są one głównym czynnikiem zagrożenia tą chorobą. Wyniki tych badań opublikowane zostały Scientific Reports w 2018 r. Dr Stokowy jest pierwszym autorem publikacji i, jak wynika z oświadczeń współautorów, Jego wkład jest znaczący.

Podsumowując, wymienię główne osiągnięcia naukowe Habilitanta, wnoszące istotny wkład do nauk medycznych i nauk o zdrowiu:

- 1) Zaprojektowanie, implementacja i udostępnienie pakietu RareVariantVis do badań rzadkich wariantów genetycznych;
- 2) Odkrycie wariantu będącego przyczyną keratolitycznego rumienia zimowego;
- 3) Porównanie metod sekwencjonowania całego genomu i ustalenie, że DeepVariant wykorzystująca sztuczną inteligencję jest dokładniejsza od dotychczasowych;
- 4) Odkrycie wariantu genetycznego będącego przyczyną choroby syndromu Penttinena:
- 5) Odkrycie, że rzadkie warianty genetyczne związane z mielinizacją nie są głównym czynnikiem ryzyka odpowiedzialnym za dziedziczenie schizofrenii.

Warte podkreślenia jest zastosowanie w tych badaniach szerokiego spektrum metod informatycznych i samodzielnie zaimplementowanego oprogramowania oraz stosowanie bardzo wielu dostępnych narzędzi do sekwencjonowania całych genomów.

Dr Tomasz Stokowy realizował swoje badania w kilku uczelniach (w tym zagranicznych) w dużych interdyscyplinarnych zespołach badawczych krajowych i zagranicznych.

Badania, które przeprowadził dr Tomasz Stokowy pozwalają na wdrożenie diagnostyki genowej w chorobach rzadkich. Przykładem takiego wdrożenia jest uruchomienie w Poznaniu w 2018 startupu naukowego MNM Diagnostics. Dr Tomasz Stokowy został współzałożycielem tego przedsięwzięcia, wnosząc wiedzę techniczną dotyczącą badań genomowych. Celem przedsięwzięcia jest badanie chorób rzadkich metodą sekwencjonowania całego genomu (WGS). Firma oprócz chorób dziedzicznych firma wykonuje obecnie diagnostykę onkologiczną i profilowanie genomowe.

4. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Dr Tomasz Stokowy jest współautorem 44 (w tym 41 po uzyskaniu stopnia doktora) publikacji w wysoko punktowanych czasopismach naukowych. Indeks cytowań na dzień 27.11.2020 r wynosił wg Web of Science 514 (489 bez autocytowań) a wg Scopus 565 (539 bez autocytowań), indeks Hirscha wynosił odpowiednio 14/15. Sumaryczna liczba punktów MNiSW wynosi 2805. Dr Stokowy brał aktywny udział w 7 międzynarodowych konferencjach naukowych, opublikował 4 streszczenia zjazdowe i wygłosił 3 wykłady plenarne. Ponadto był kierownikiem jednego oraz wykonawcą 8 projektów badawczych. Obecnie jest wykonawcą w dalszych czterech projektach badawczych. Jest też współautorem jednego zgłoszenia patentowego.

5. Ocena działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej

Dr Tomasz Stokowy prowadził zajęcia dydaktyczne dla studentów na studiach magisterskich i inżynierskich Politechniki Śląskiej w zakresie: Komputerowo wspomagane podejmowanie decyzji, Sieci neuronowe, Metody sztucznej inteligencji, Optymalizacja i podejmowanie decyzji, Systemy biotechniczne, Sztuczna inteligencja i sieci neuronowe; na studiach magisterskich Uniwersytetu w Bergen w zakresie: Human Molekular Genetics; na Uniwersytecie Adama Mickiewicza w Poznaniu w zakresie: Wysokoprzepustowe technologie sekwencjonowania i ich wykorzystanie w badaniach biomedycznych oraz Konstruowanie biomedycznych baz danych; na studiach doktoranckich Studium Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; oraz Biotechnology Summer School 2019 w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Dr Tomasz Stokowy projektuje i implementuje rozwiązania informatyczne dla diagnostyki medycznej głównie w zakresie chorób rzadkich i onkologii w ramach zatrudnienia na stanowisku Senior Engineer w Genomics Core Facility na Uniwersytecie w Bergen (Norwegia). Opracowane metody mają charakter przenośny, dzięki wykorzystaniu technologii kontenerów. To pozwala na wdrażanie metod analitycznych do innych jednostek badawczych i diagnostycznych w kraju i za granicą.

Ponadto jest konsultantem Centrum Analiz Biostatystycznych i Bioinformatycznych, wspiera aktywnie projekt „Inicjatywa doskonałości – Uczelnia Badawcza” oraz zadania Onkologii Translacyjnej na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

6. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę osiągnięcia naukowego (cykl publikacji) oraz pozostałego dorobku naukowego (walory merytoryczne i formalne), a także szerokie doświadczenie dydaktyczne i badawcze stwierdzam, iż w mojej ocenie Pan dr inż. Tomasz Stokowy spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (art. 219 ust. 1 pkt 1 i 2) Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnioskuje, zatem, o dopuszczenie Pana dra Tomasza Stokowego do dalszych etapów zmierzających do nadania stopnia doktora habilitowanego.

M. Fozkowiek