



**Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk**

Zakład Farmakologii Doświadczalnej  
dr hab. Dorota Gołąbek-Sulejczak, prof. IMDiK  
Tel: (+48) 22 60 86 524  
e-mail: dots@op.pl; dsulejczak@imdik.pan.pl

Warszawa, 5.01.2021

**Recenzja dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego p.t.:**  
**„Precyzyjna identyfikacja rzadkich wariantów genetycznych w danych**  
**pochodzących z sekwencjonowania DNA wysokiej przepustowości.”**  
**w postępowaniu habilitacyjnym**  
**dr nauk technicznych inżyniera Tomasza Stokowego**

**Sylwetka i kariera naukowa Habilitanta**

Dr Tomasz Stokowy urodził się 8 grudnia 1985 roku w Rudzie Śląskiej. Studiował na kierunku: Makrokierunek (Automatyka i robotyka, elektronika i telekomunikacja, informatyka) na Politechnice Śląskiej. W 2009 roku uzyskał tytuł magistra inżyniera o specjalności „Information processing for control” broniąc pracę zatytułowaną „Classification of DNA microarray data with random forests”.

Następnie, w latach 2009-2013, odbywał studia doktoranckie na Politechnice Śląskiej w Zakładzie Inżynierii Systemów Instytutu Automatyki na Wydziale Automatyki, Elektroniki i Informatyki Politechniki Śląskiej. Dwudziestego drugiego października 2013 roku obronił pracę doktorską zatytułowaną „Selection of miRNA isoform markers differentiating between follicular thyroid cancer and follicular thyroid adenoma from high-throughput sequencing data” uzyskując stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk technicznych i dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna. Promotorem pracy magisterskiej, jak i doktorskiej doktora Tomasza Stokowego był Prof. Krzysztof Fujarewicz.

Godne podkreślenia jest, że w tym samym okresie (lata 2009-2013) dr Stokowy, jako beneficjent stypendium Fundacji Nauki Polskiej i Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, prowadził badania nad molekularnymi cechami raka tarczycy w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym Oddział w Gliwicach. Badania te są kontynuowane do dnia dzisiejszego. Stypendium dało dr Stokowemu również możliwość odbycia stażu zagranicznego w Niemczech, na Uniwersytecie w Lipsku (lata 2012-2013).

Bezpośrednio po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant odbywał trzyletni staż podoktorski (od 2013 do 2016 roku) na Wydziale Medycyny Uniwersytetu w Bergen (w jednostce: Department of Clinical Science, Haukeland University Hospital, Department of Medical Genetics w Bergen) w Norwegii. Staż był w całości finansowany przez Trond Mohn Foundation i obejmował badania zatytułowane: „Deep sequencing in biomedicine”. W trakcie stażu podoktorskiego dr Stokowy odbył dwie wizyty naukowe: w Radboud University Medical Center Nijmegen, Holandia (2014, w grupie prof. Alexa Hoischen) oraz w Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA (2016-2017, jako laboratory associate w grupie prof. Marka Gersteina). Wykonywane podczas stażu podoktorskiego analizy całego genomu człowieka, szczególnie w kontekście analizy rzadkich wariantów genetycznych, zaowocowały publikacjami naukowymi wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, będącego przedmiotem oceny w niniejszym postępowaniu habilitacyjnym.

Po zakończeniu stażu, od 2016 roku do dzisiaj dr Stokowy pracuje w Norwegii na Uniwersytecie w Bergen, na stanowisku Senior Engineer w Genomics Core Facility, które jest częścią sieci NorSeq - The Norwegian Consortium for Sequencing and Personalized Medicine. Realizuje projekty z zakresu medycyny precyzyjnej oraz świadczy usługi z zakresu wykonywania analiz bioinformatycznych i wsparcia projektów naukowych realizowanych na Uniwersytecie w Bergen. Imponujące jest, że jednostka w której pracuje dr Stokowy, rocznie realizuje ponad 50 projektów badawczo-rozwojowych.

Jednocześnie, od roku 2019 dr Stokowy pełnił rolę konsultanta Centrum Analiz Biostatystycznych i Bioinformatycznych Gdańskiego Uniwersytetu

Medycznego. A od roku 2020 jest zatrudniony jako specjalista naukowo-techniczny w Centrum Analiz Biostatystycznych i Bioinformatycznych GUMed.

### Ocena dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy Habilitanta składa się z 44 prac naukowych (wg. analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Pracownię Bibliograficzną Biblioteki Głównej GUMed, z dnia 27.11.2020), opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej.

**Liczba cytowań bez autocytowań** wg bazy Web of Science *Core Collection* wynosi 489 a wg bazy Scopus 539. **Liczba cytowań z autocytowaniami** odpowiednio: 514 i 565. **Indeks Hirscha** z dnia 27.11.2020 roku wg bazy Web of Science *Core Collection* wynosi 14, natomiast wg bazy Scopus – 15. Liczba punktów Impact Factor wynosi 183,931; a punktów MNiSW - 2805.

Dorobek publikacyjny dr Tomasza Stokowego podzielony na okresy przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora kształtuje się następująco:

- przed uzyskaniem stopnia doktora – 3 prace pełnotekstowe o łącznej punktacji Impact Factor wynoszącej 7,283, oraz punktacji MNiSW również 75;

- po uzyskaniu stopnia doktora:

dorobek bez publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem analizy w toczącym się postępowaniu habilitacyjnym składa się z 36 prac pełnotekstowych o łącznej punktacji Impact Factor wynoszącej 148,807 oraz punktacji MNiSW również 2460,

całkowity dorobek składa się z 41 prac pełnotekstowych o łącznej punktacji Impact Factor wynoszącej 176,648 oraz punktacji MNiSW również 2730.

Habilitant publikuje swoje analizy w wiodących czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania (IF) i wysokiej punktacji ministerialnej. Są to periodyki takie, jak (w nawiasach podano punktację aktualną w momencie publikacji pracy): Sci. Rep. (IF=3,998; punktacja MNiSW=140), Int. J Mol. Sci.

(IF=4,556; punktacja MNiSW=140), Cancers (Basel; IF=6,126; punktacja MNiSW=140), Pancreatology (IF=3,629; punktacja MNiSW=70), Genome Med. (IF=10,675; punktacja MNiSW=140), Infect Drug Resist. (IF=2,984; punktacja MNiSW=100), Am. J Human Genet. (IF=10,502; punktacja MNiSW=200), Gynecol. Oncol. (IF=4,623; punktacja MNiSW=140), J Pathol Clin Res. (IF=3,489; punktacja MNiSW=140), J Neurovirol. (IF=2,302; punktacja MNiSW=25), BMC Genomics (IF=3,501; punktacja MNiSW=40), Reproduction (IF=3,125; punktacja MNiSW=35), Cell Signal. (IF=3,388; punktacja MNiSW=30), Transl Oncol. (IF=3,138; punktacja MNiSW=30), Lung Cancer (IF=4,599; punktacja MNiSW=35), Int J Mol Sci. (IF=3,678; punktacja MNiSW=30), Clin Chem. (IF=8,636; punktacja MNiSW=50), Endocrine (IF=3,131; punktacja MNiSW=25), Mol Cell Endocrinol. (IF=3,754; punktacja MNiSW=35), Adv Exp Med. Biol. (IF=1,937; punktacja MNiSW=25), Int J Endocrinol. (IF=2,510; punktacja MNiSW=20), J Virol Methods (IF=1,508; punktacja MNiSW=20), J Biochem Cell Biol. (IF=4,046; punktacja MNiSW=35), Horm Metab Res. (IF=2,121; punktacja MNiSW=20), Fertil Steril. (IF=4,295; punktacja MNiSW=45) – po uzyskaniu stopnia doktora oraz przed uzyskaniem stopnia doktora: BMC Med Genomisc (IF=3,914; punktacja MNiSW=35), Endokrynol Pol. (IF=1,208; punktacja MNiSW=15) i J Microbiol Methods (IF=3,998; punktacja MNiSW=140).

Przed uzyskaniem stopnia doktora Habilitant nie był autorem wiodącym w publikowanych pracach, natomiast po uzyskaniu stopnia był pierwszym autorem w 5 pracach. Jedna praca z tego okresu – 4.33 w załączniku Z3 – nie posiada punktacji IF ani punktacji MNiSW.

Dodatkowo, w pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w prowadzonym przewodzie habilitacyjnym dr Stokowy, jest autorem wiodącym (autor pierwszy lub korespondencyjny) w 3 z 5 artykułów.

Dr Stokowy przedstawiał wyniki swoich badań na 4 konferencjach naukowych i w trakcie 3 wizyt naukowych. Były to konferencje:

- Genome Informatics 2015, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA (ustna prezentacja wyników)

- The Biology of Genomes 2017, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA (prezentacja plakatu)
  - American Society of Human Genetics 2018, San Diego, CA, USA (prezentacja plakatu)
  - Intelligent Systems for Molecular Biology 2019, Basel, Szwajcaria (prezentacja plakatu)
- oraz spotkania naukowe:
- Yale University, CT, USA (prezentacja dla grupy badawczej profesora Marka Gerstein)
  - Stanford University, CA, USA (prezentacja dla grupy badawczej profesora Matta van de Rijn podczas wizyty naukowej w Kalifornii w roku 2018)
  - Uniwersytety w Oslo, Trondheim oraz Tromsø, w ramach cyklu spotkań National Consortium for Sequencing and Personalized Medicine w Norwegii.

### **Ocena osiągnięcia naukowego zgodnie z art. 219 ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”**

Osiągnięcie naukowe p.t.: ”Precyzyjna identyfikacja rzadkich wariantów genetycznych w danych pochodzących z sekwencjonowania DNA wysokiej przepustowości” jest rezultatem współpracy Habilitanta z licznymi zespołami badawczymi z kraju i zagranicy. Przedstawia ono wyniki uzyskane przez dr Stokowego podczas realizacji stażu podoktorskiego.

Osiągnięcie naukowe składa się z cyklu 5 powiązanych ze sobą tematycznie publikacji opublikowanych w czasopiśmie naukowym o sumarycznym IF wynoszącym 27,841 oraz liczbie punktów MNiSW również 270. W dwóch publikacjach dr Stokowy jest pierwszym autorem (w jednej z nich jednocześnie autorem pierwszym i korespondencyjnym), a w kolejnej jest autorem korespondencyjnym.

Do wniosku o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dołączone zostały oświadczenia współautorów precyzujące ich udział w przedłożonych publikacjach. Zgodnie z informacjami Habilitanta, potwierdzonymi w oświadczeniach współautorów, jego udział w przedstawionych publikacjach był wiodący/znaczący i polegał na zaplanowaniu i wykonaniu analiz, oraz przygotowaniu manuskryptów prac.

Celem prowadzonych i opisanych w publikacjach badań było opracowanie i zastosowanie nowych metod analizy genomu ludzkiego do precyzyjnej identyfikacji wariantów DNA stanowiących przyczynę chorób o podłożu genetycznym.

Szczególny nacisk położono na identyfikację wariantów DNA w chorobach rzadkich, ponieważ dla wielu z nich podłoże genetyczne wciąż nie jest poznane. Poznano dotąd już ponad 7000 takich chorób i choć występują one z częstością mniejszą niż 1 na 2000 osób i choruje na nie tylko około 5% ludzi (co wydawałoby się niewielką liczbą w skali całej populacji), to jednak ocenia się, że w samej Europie na tego typu schorzenie cierpi około 30 mln osób. Dlatego pilnie poszukiwane są nowe metody diagnostyki i terapii dla takich pacjentów.

Oczywistym jest, że metody diagnostyczne muszą opierać się na jak najdokładniejszym zsekwencjonowaniu genomu i identyfikacji konkretnych mutacji – nieprawidłowości prowadzących do rozwoju choroby. Stare techniki opierające się przede wszystkim na sekwencjonowaniu Sangera i testujące 1 gen, badania panelowe lub nawet badanie całego eksomu (WES, umożliwiające ocenę sekwencji kodującej wszystkich genów) pozwalają na dokonanie analizy jedynie od mniej niż 0,01% DNA do około 2% DNA. Dlatego olbrzymie nadzieje budzi technika badania całego genomu (WGS), która pozwala na analizę zarówno kodujących, jak i niekodujących obszarów genów i ocenę ponad 99% DNA. Dzięki zastosowaniu metody sekwencjonowania NGS, czyli nowatorskiej techniki sekwencjonowania wysokiej przepustowości, do sekwencjonowania DNA pacjenta w zakresie WGS zyskaliśmy możliwość szybkiego i precyzyjnego diagnozowania chorób o podłożu genetycznym. Technika ta ma olbrzymi potencjał w diagnozowaniu chorób rzadkich oraz chorób nowotworowych. Dlatego coraz częściej zastępuje długotrwałe i pracochłonne badania cytogenetyczne, badania z użyciem mikromacierzy i sekwencjonowanie pozwalające na ocenę mniejszego spektrum genomowego materiału genetycznego pobranego od pacjentów.

To właśnie badania nad metodą WGS z użyciem techniki NGS stanowią przedmiot zainteresowania Habilitanta i stały się tematem jego publikacji z zakresu osiągnięcia naukowego. Dodatkowej wagi prowadzonym przez dr Stokowego analizom dodaje fakt, że pozyskane dzięki nim szczegółowe dane

na temat aberracji w sekwencjach DNA pozwalają na zastosowanie diagnostyki i terapii spersonalizowanej dla poszczególnych chorych i nawet określenie potencjalnych nowych opcji terapeutycznych (tzw. medycyna personalizowana). Badania Habilitanta znacząco przyczyniły się do poszerzenia wiedzy w tym zakresie.

W przedstawionym cyklu prac dr Stokowy opublikował odkrycia poszerzające wiedzę w zakresie trzech chorób o podłożu genetycznym. Były to: keratolityczny rumień zimowy (Keratolytic Winter Erythema), syndrom Penttinen i schizofrenia. W pierwszej z nich badania Habilitanta pozwoliły na odkrycie przyczyny choroby, którą jest duplikacja wzmacniacza (enhancer) w regionie genu *CTSB*. Odkryty wariant genetyczny znajduje się w regionie niekodującym, dlatego wcześniejsze techniki badawcze nie opierające się na metodzie badania całego genomu (WGS) zastosowanej przez dr Stokowego nie były zdolne od ujawnienia tej zmiany.

Kolejnym ważnym osiągnięciem Habilitanta jest odkrycie ultra rzadkiego wariantu genetycznego prowadzącego do syndromu przedwczesnego starzenia Penttinen (oraz syndromu Penttinen-like), który powoduje rozwój bardzo ciężkiej formy choroby z dużym zniszczeniem tkanek łącznych i zniekształceniami kończyn. Co więcej, badania pozwoliły na określenie potencjalnej opcji terapeutycznej dla pacjentów. Zaś popularyzacja osiągniętych wyników w czasopismach międzynarodowych daje pacjentom z całego świata możliwość uzyskania właściwej diagnozy w oparciu o WGS i inne metody diagnostyki molekularnej, nawet opartej na badaniu mniejszego obszaru materiału genetycznego pacjentów, ale skoncentrowanym na konkretnym regionie genomowym, co znacznie obniża koszty takiego badania.

Kolejne badania Habilitanta miały na celu określenie roli rzadkich i częstych wariantów genetycznych w schizofrenii. Były to warianty związane z syntezą kwasów tłuszczowych, odgrywających rolę w mielinizacji. Uzyskane wyniki wskazują, że warianty w genach związanych z procesem mielinizacji nie są głównym czynnikiem ryzyka dla schizofrenii.

Sekwencjonowanie wysokiej przepustowości całego genomu dostarcza olbrzymiej ilości danych, o wielkości ponad 50 GB danych na próbkę. Powoduje to duże problemy w przeprowadzaniu ich wnikliwej analizy. Dlatego Habilitant



w swoich analizach posługiwał się szeregiem dostępnych publicznie narzędzi, porównywał ich skuteczność i użyteczność, jak również sam stworzył i zaimplementował nowe efektywne narzędzia badawcze, które – co należy szczególnie podkreślić - następnie opublikował i udostępnił dla szerokiej rzeszy osób zainteresowanych w formie open access. Są to kolejne, bardzo praktyczne i przydatne zarówno dla badaczy, jak i lekarzy osiągnięcia naukowe dr Stokowego.

### **Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze**

Habilitant w przebiegu swojej pracy naukowej zidentyfikował istotne warianty genetyczne w różnych rodzajach chorób rzadkich, m.in. w pierwotnych niedoborach odporności i progerii związanej z LEMD2. Zajmował się również badaniami z zakresu genetyki onkologicznej, w tym badaniami nad rakiem piersi i jajnika, w których komponenta genetyczna jest bardzo ważnym elementem doboru terapii. Wyniki prowadzonych badań zostały opisane w publikacjach o wysokim współczynniku oddziaływania.

### **Granty**

Dr Stokowy był/jest wykonawcą w 14 projektach badawczych, natomiast pełnił funkcję kierownika w 1 projekcie badawczym (“RareVariantVis2: whole human genome analysis suite” Meltzer Fund, ID 16363) i był partnerem również w 1 projekcie („CanCell Cancer – Zapobieganie rozwojowi chorób nowotworowych poprzez edukację zdrowotną” – Norway Grants 2009-2014, program Bilateral Cooperation Fund, Development and better adaptation of health care to demographic and epidemiological trends).

### **Patenty i zgłoszenia patentowe**

Współpraca dr Stokowego z dr Anną Supernat zaowocowała zgłoszeniem patentowym do Urzędu Patentowego Rzeczypospolitej Polskiej - „Sposób analizy i klasyfikacji materiału biologicznego w wykrywaniu choroby nowotworowej”, o numerze P.435990.



## **Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę**

Dr Stokowy prowadził zajęcia dydaktyczne. Były to zajęcia dla studentów studiów:

- magisterskich i inżynierskich kierunku Automatyka i Robotyka Politechniki Śląskiej w Gliwicach
- magisterskich „Human molecular genetics” Uniwersytetu w Bergen
- magisterskich Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu
- studium doktoranckiego „Studium medycyny molekularnej: Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz
- szkoły letniej „Biotechnology summer school 2019” Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Niestety, Habilitant nie podaje zakresu godzinowego prowadzonych zajęć. Mimo to, jednak mnogość prowadzonych wykładów i ich zakres tematyczny w pełni uprawniają do uznania aktywności dydaktycznej dr Stokowego za wystarczającą.

Habilitant był również członkiem komitetów naukowych i organizacyjnych międzynarodowych konferencji naukowych: Student Council Symposium (również jako Co-Chair) ISMB w Berlinie w 2013 roku i Bioinformatics w Bergen w 2016 roku.

Dr Stokowy rekrutował pracowników na stanowiska w instytucjach publicznych i naukowych w kraju i za granicą. Od 2019 roku jest ekspertem w Agencji Badań Medycznych oceniającym wnioski grantowe. Habilitant jest założycielem i pełnił funkcję CTO (2018-2019) w startupie naukowym MNM Diagnostics Sp. z o.o., który ma w ofercie badanie chorób rzadkich metodą WGS oraz przeprowadza profilowanie genomowe, diagnostykę onkologiczną, biobankowanie i prowadzi badania w kierunku genetycznych predyspozycji do zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i cięższego przebiegu COVID-19. Prowadzi również działalność edukacyjną, skierowaną do wszystkich zainteresowanych, poprzez portal popularnonaukowy Fakty i mity genetyki (<https://genetyka.bio>)

## **Wniosek końcowy**

Po zapoznaniu się z dostarczoną mi dokumentacją uważam, że przedstawione osiągnięcie naukowe i całokształt dorobku naukowego,

organizacyjnego i dydaktycznego dr n. techn. inż. Tomasza Stokowego spełniają wymogi ustawowe określone dla osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z przepisami prawa: art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668 ze zm.

Wnioskuje do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. techn. inż. Tomasza Stokowego do dalszych etapów procedury związanej z nadaniem tego stopnia.

dr hab. n. med. Dorota Gołabek-Sulejczak  
prof. IMDiK PAN



organizacyjnego i dydaktycznego dr n. techn. inż. Tomasza Stokowego spełniają wymogi ustawowe określone dla osób ubiegających się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, zgodnie z przepisami prawa: art. 219 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Dz.U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1668 ze zm.

Wniosuję do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie dr n. techn. inż. Tomasza Stokowego do dalszych etapów procedury związanej z nadaniem tego stopnia.

dr hab. n. med. Dorota Gołąbek-Sulejczak  
prof. IMDiK PAN