

Wrocław, 26 grudnia 2016

Prof. n. tech. dr hab. n. fiz. inż. lek. med. Halina Podbielska
Katedra Inżynierii Biomedycznej
Wydział Podstawowych Problemów Techniki
Politechnika Wrocławska
50-370 Wrocław
Wybrzeże Wyspiańskiego 27

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym.

Dotyczy opinii na temat:

osiągnięcia habilitacyjnego

„Detekcja bio-markerów w wielowymiarowych danych genomowych:

algorytmy, implementacje i zastosowania”

oraz dorobku naukowego

doktora nauk matematycznych Adama Kowalczyka

ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego nauk technicznych

w dziedzinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna

Niniejsza recenzja osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego doktora Adama Kowalczyka została opracowana na prośbę Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów, przekazaną przez Dziekana Wydziału Mechatroniki Politechniki Warszawskiej, Panią prof. dr hab. Natalię Golnik, w piśmie z dnia 4. listopada 2016 (Znak: WMt-482-14/16 WMt/203/2016). Data wpływu pisma na Politechnikę Wrocławską 15.11.2016. Opinię opracowano na podstawie dostarczonych materiałów, które to materiały były załącznikami do wyżej wspomnianego pisma. Wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego zawiera załączniki w formie dokumentów drukowanych, jak i dane na płycie CD (spis załączników wspomnianych we wniosku Habilitanta z dnia 4 czerwca 2016 zawiera 11 pozycji).

Informacje na temat przebiegu procedury postępowania habilitacyjnego

Kandydat zgłosił 7 czerwca 2016 wniosek do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów o wszczęcie postępowania habilitacyjnego. 12 lipca 2016 zgłosił ponownie wniosek, tym razem skorygowany, dołączając brakujące oświadczenia współautorów, a tam gdzie oświadczeń nie udało się uzyskać, Kandydat zdecydował się na usunięcie tych pozycji z listy pierwotnie

wliczonych do osiągnięcia habilitacyjnego. Rada Wydziału Mechatroniki wyraziła zgodę na wszczęcie postępowania habilitacyjnego 21 września 2016 roku.

Ogólna charakterystyka Kandydata do stopnia doktora habilitowanego

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego jest absolwentem Wydziału Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Warszawskiej. W 1975 roku uzyskał stopień magistra matematyki stosowanej z wyróżnieniem, a w roku 1978 stopień doktora nauk matematycznych (w autoreferacie nie podano roku uzyskania stopnia doktorskiego). Według danych zawartych w Autoreferacie praca doktorska została wyróżniana nagrodą ówczesnego Ministra Edukacji. Habilitant jest obecnie pracownikiem Wydziału Matematyki i Nauk Informacyjnych Politechniki Warszawskiej, na stanowisku adiunkta od 2015 roku.

Doświadczenia zawodowe Habilitant zdobywał, pracując najpierw na Politechnice Warszawskiej (do 1982 roku), a następnie na Uniwersytecie w Bagdadzie (1983). Od roku 1984 do 2014 dr Adam Kowalczyk pracował w różnych instytucjach w Australii (m.in. na Uniwersytecie w Melbourne, jak i w przemyśle).

Dorobek naukowy obejmuje publikacje i patenty z zakresu sztucznej inteligencji oraz szeroko rozumianej informatyki, szczególnie w zastosowaniach w medycynie oraz biologii. W spisie Web of Knowledge (koniec 2016 roku) ujętych jest 56 publikacji Habilitanta, a łączny HI wynosi 16 (989 cytowań). Jest to więc dorobek bardzo dobry i rozpoznawalny.

Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Osiągnięcie habilitacyjne „*Detekcja bio-markerów w wielowymiarowych danych genomowych: algorytmy, implementacje i zastosowania*” zostało opisane na stronach 2-31 Autoreferatu, stanowiącego załącznik nr 2 przesłanych do recenzji materiałów. Tytuł powinien być zmodyfikowany; w języku polskim istnieje bowiem słowo biomarkery i raczej nie stosuje się pisowni użytej przez Autora.

W skład osiągnięcia habilitacyjnego wchodzi 10 publikacji, w tym 6 z Listy Filadelfijskiej i 3 patenty. Wszystkie prace zaliczone do osiągnięcia habilitacyjnego obejmują dorobek po 2000 roku (czyli po uzyskaniu stopnia doktorskiego). Osiągnięcie habilitacyjne stanowi jednotematyczny zbiór publikacji, dotyczących głównie poszukiwania optymalnych obliczeniowo algorytmów, zapewniających wydajność w przypadku analizowanych próbek

danych o dużych rozmiarach, w tym danych pochodzących z badań klinicznych.

Prace z Listy Filadelfijskiej, stanowiące podstawę osiągnięcia habilitacyjnego opublikowane zostały w czasopismach o wysokim IF, doczekały się też licznych cytowań:

1. G. Macintyre, J. Bailey, I. Haviv, and A. Kowalczyk, *is-rSNP: A novel technique for in silico regulatory SNP detection*, *BIOINFORMATICS* 26 (18), 2010, 524-530.
2. G. Abraham, A. Kowalczyk, J. Zobel, and M. Inouye, *SparSNP: Fast and memory-efficient analysis of all SNPs for phenotype prediction*, *BMC BIOINFORMATICS* 2012, 13:88.
3. R. Tothill, A. Kowalczyk, D. Rischin, A. Bousioutas, I. Haviv, R.K. van Laar, P.M. Waring, J. Zalberg, R. Ward, A. Biancan, R. Sutherland, K. Fong, J.R. Pollack, D.D.L. Bowtell and A.J. Holloway, *An expression-based site of origin diagnostic for clinical application to cancer of unknown primary*, *CANCER RESEARCH* 65 (10), 2005, 4031-4040.
4. Tothill RW, Li J, Mileshkin L, Doig K, Siganakis T, Cowin P, Fellowes A, Semple T, Fox S, Byron K, Kowalczyk A, Thomas D, Schofield P, Bowtell DD., *Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary*, *JOURNAL OF PATHOLOGY* 231(4), 2013, 413-423.
5. C. Duong, D.M. Greenawalt, A. Kowalczyk, M.L. Ciavarella, G. Raskutti, W. K. Murray, W.A. Phillips, and R.J.S. Thomas, *Pretreatment Gene Expression Profiles Can Be Used to Predict Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer*, *ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY* 14 (12), 2007, 3602-3609.
6. B. Goudey, D. Rawlinson, Q. Wang, F. Shi, H. Ferra, R. M. Campbell, L. Stern, M. T. Inouye, C. S. Ong, A. Kowalczyk, *GWIS - Model-free, Fast and Exhaustive Search for Epistatic Interactions in Case-Control GWAS*, *BMC GENOMICS* 14 (Suppl 3), 2013, p. S10.

W powyższych pracach Habilitant 3 razy jest ostatnim autorem, 2 razy drugim. Ostatnia praca została opublikowana w suplemencie czasopisma. Swój udział Autor ocenia w zakresie od 10 do 40% (w 1 pracy 40%, 1 pracy 30%, w 3 pracach 25% i w 1 pracy 10%).

Do osiągnięcia habilitacyjnego Kandydat włączył również prace pokonferencyjne i publikacje w czasopismach spoza Listy Filadelfijskiej:

7. A. Kowalczyk, *Maximal Margin Perceptron*, in. *Advances in Large Margin Classifiers* (A. Smola, P. Bartlett, B. Scholkopf and D. Schuurmans, eds), MIT Press 2000, 75-114.
8. A. Kowalczyk and B. Raskutti, *One class SVM for Yeast Regulation Prediction*, *ACM SIG KDD Explorations Newsletter* 2002, 4 (2), 99-100
9. B. Raskutti and A. Kowalczyk, *Extreme Re-balancing for SVMs: a case study*, *SIG KDD*

Explorations, 6(1) 2004, 60-69.

10. A. Kowalczyk and O. Chapelle, *An Analysis of the Anti-Learning Phenomenon for the Class Symmetric Polyhedron*, *Algorithmic Learning Theory: 16th International Conference, ALT 2005* (Sanjay Jain, Hans Ulrich Simon, Etsuji Tomita, eds) Springer, 2005.

Do osiągnięcia habilitacyjnego zaliczone zostały też 3 patenty zagraniczne, w powstaniu których Habilitant ma znaczny udział (odpowiednio 59, 40 i 60%):

11. A. Kowalczyk and T. Anderson (2000), *A gradient based training method for support vector machine*, *International Patent Application No. PCT/AU01/00415*, April, 2001; US 8,005,293; WO 99/57622 A2 11/1999

12. A. Kowalczyk, E. Kikianty and B. W. Goudey, *Computer-Implemented Method and System for Detecting Interacting DNA Loci* (2011), *US Patent App. 14/118,352; PCT/US2012/038319*

13. G. Macintyre, A. Kowalczyk, J. Bailey, I. Haviv (2010), *“Method and System for Detecting Regulatory Single Nucleotide Polymorphisms”*, *US 13/640,021; PCT/AU2011/000420* ;

Badania zaprezentowane jako osiągnięcie habilitacyjne dotyczą algorytmów uczenia maszynowego, implementacji i testowania, numerycznej analizy danych i interpretacji wyników badań nad próbkami danych biologicznych. Osiągnięcie habilitacyjne dotyczy trzech grup zagadnień, a mianowicie: 1. badań podstawowych nad rozwojem matematycznych i komputerowych metod budowania algorytmów do maszynowego opracowywania danych, 2. rozwoju algorytmów uczenia maszynowego i 3. zastosowań opracowanych algorytmów do badania zmian nowotworowych. Zagadnienia te zostały wyczerpująco omówione, jak i wyjaśniono logiczne powiązania pomiędzy tymi grupami tematycznymi.

Prace Habilitanta doprowadziły do powstania nowatorskiego algorytmu wyodrębniania i klasyfikacji danych niestandardowych, które przez inne klasyfikatory były rozpoznawane jako szum i usuwane. Zaproponowane dzięki pracom Habilitanta rozwiązania zostały opatentowane. Pomysł zastosowano do analizy danych genomowych, co ma duże znaczenie w analizie statycznej materiału klinicznego, w tym w predykcji chorób nowotworowych. Opatentowane algorytmy eksploracji danych były zastosowane do analizy danych pochodzących z międzynarodowych wielośrodkowych klinicznych badań onkologicznych. Podkreślić należy, że analiza dotyczy danych o olbrzymiej liczności, co wymaga rozwoju praktycznych algorytmów uczenia maszynowego. W tym aspekcie badania Autora są nowatorskie, jak i naprawdę niezwykle potrzebne. Przykładowo takie podejście pozwala też wdrażać efektywne

spersonalizowane terapie onkologiczne, gdyż umożliwia predykcję efektywności terapii w zależności od podtypu nowotworu. Dzięki temu pacjent nie jest narażony na nie działające w danym przypadku leczenie, które samo w sobie nie jest wolne od wielorakich efektów ubocznych.

W aspekcie uczenia maszynowego, Habilitant pokazał też, że w przypadku danych w wielowymiarowej przestrzeni o specyficznej konfiguracji geometrycznej, wytrenowany klasyfikator binarny często klasyfikuje dane treningowe z wyższą dokładnością niż dokładność klasyfikatora losowego, a dane testowe odwrotnie.

Opracowane w wyniku badań narzędzia softwarowe do analizy danych genomowych, zostały udostępnione międzynarodowemu środowisku naukowemu. W szczególności odgrywają one znaczną rolę w badaniu elementów funkcjonalnych ludzkiego genomu.

Ta część Autoreferatu poświęcona osiągnięciu habilitacyjnemu jest napisana logicznie i klarownie, na ogół poprawnym językiem, chociaż Autor nie uniknął drobnych błędów interpunkcyjnych, jak i stylistycznych, czy pewnych niejasności w opisie (przykładowo niezbyt poprawnie i logicznie sformułowany jest podtytuł 2.4.3 *Przykłady nowatorskich zastosowań opracowanych przez nas algorytmów w leczeniu nowotworów raka*). Niedociągnięcia tego typu nie mają jednak decydującego wpływu na całokształt oceny osiągnięcia habilitacyjnego.

Reasumując opinię o osiągnięciu habilitacyjnym, uważam je za udane i przemyślane dzieło interdyscyplinarne, a lista publikacji prezentowanych przez Kandydata jako osiągnięcie habilitacyjne jest poprawnie dobrana, reprezentatywna i na wysokim poziomie. Zaprezentowane wyniki są niezmiernie ciekawe i stanowią ważny wkład w rozwój uprawianej dyscypliny. Znakomicie ilustrują użyteczność rozwiązań z zakresu biocybernetyki inżynierii biomedycznej w medycynie spersonalizowanej, która w ostatnich latach rozwijana jest przez wiele ośrodków na świecie.

Ocena pozostałego dorobku naukowego i aktywności naukowej

Przechodząc od podanej powyżej charakterystyki ogólnej Habilitanta i opinii o osiągnięciu habilitacyjnym do bardziej szczegółowej opinii na temat dorobku naukowego, stwierdzam, że dorobek jest bogaty i wartościowy, dobrze też został zaprezentowany w Autoreferacie.

Osiągnięcia naukowe Kandydata obejmują współautorskie publikacje w następujących grupach tematycznych: 1. Matematyka i fizyka matematyczna, 2. Sztuczna inteligencja i uczenie

maszynowe, 3. Telekomunikacja i transmisja optyczna, 4. Bioinformatyka, w tym badania nad rakiem i epidemiologia molekularna. Na dorobek ten składa się 38 artykułów opublikowanych w czasopiśmie z wykazu A MNiSW, 3 artykuły opublikowane w czasopiśmie poprzednio zaliczanych do Listy Filadelfijskiej oraz 67 prac w czasopiśmie spoza wykazów MNiSW, opublikowanych jako rozdziały w monografiach i recenzowane materiały konferencyjne.

Dorobek jest różnorodny, obejmuje bowiem rozważania teoretyczne z zakresu matematyki i fizyki, a także bardziej aplikacyjne aspekty, związane np. ze sztuczną inteligencją i uczeniem maszynowym, w tym w aplikacjach transmisji danych czy optycznych sieci transmisji. Część dorobku związana jest również z szeroko pojętą bioinformatyką i stanowi niejako uzupełnienie osiągnięcia habilitacyjnego o aspekty predykcji w przypadku chorób układu krążenia (miażdżyca, choroba wieńcowa) czy w badaniu zmian metabolicznych (hiperglikemia, profilowanie lipidowe osocza), a także w badaniach epidemiologicznych w raku piersi czy białaczkach. Część prac spoza Listy Filadelfijskiej dotyczy też problematyki rozpoznawania np. grzybów czy elementów mowy. Autor ma też na swoim koncie sumarycznie 14 patentów.

Szczególnie ciekawie przedstawia się część Autoreferatu poświęcona omówieniu wybranych zastosowań przemysłowych i medycznych, w opracowaniu których Habilitant brał aktywny udział. Autor chronologicznie pokazuje ważne osiągnięcia, takie jak opracowanie skomercjalizowanego na rynku australijskim, nowozelandzkim, singapurskim i malezyjskim nowatorskiego testu diagnostyki nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym CUPGuideTM (ang. Carcinoma of Unknown Primary, CUP), opracowanie systemów prognozujących do zastosowań rolniczych czy w przemyśle farmaceutycznym lub prace dotyczące technologii informatycznych, a nawet badań marketingowych.

W sumie ta część Autoreferatu jest dość dobrze zaprezentowana, aczkolwiek nie jest wolna od drobnych błędów. Przed wszystkim Autoreferat byłby łatwiejszy w odbiorze, gdyby Autor wprowadził spis treści. Niektóre podtytuły nie są zbyt trafnie dobrane do omawianych zagadnień. Przykładowo podrozdział 5.2 *Nowotwory i genomika w diagnostyce medycznej* omawia również zastosowania rolnicze, a więc pozamedyczne. Niedociągnięcia te nie przysłaniają jednak całokształtu dokonań Habilitanta.

Reasumując tę część opinii, stwierdzam, że dorobek Habilitanta jest niezmiernie bogaty i różnorodny i na wysokim poziomie, co świadczy o osiągnięciu przez Kandydata zaawansowanego poziomu rozwoju naukowego, niewątpliwe upoważniającego do podjęcia starań o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej oraz współpracy międzynarodowej

Ta część opisu jest niestety dość chaotyczna i uboga. Działalność dydaktyczna została prawie pominięta i pozostaje tylko pośrednie wyciągnięcie wniosków na podstawie informacji, umieszczonych w różnych częściach Autoreferatu lub ogólnie dostępnych. Autor nie wspomniał nawet, że w 2013 roku przebywał na Politechnice Warszawskiej jako profesor wizytujący i prowadził wykłady. Należy też podkreślić, że dokonania Habilitanta w zakresie statystycznego uczenia maszynowego i problematyki anty-uczącego trybu w klasyfikacji, są podstawą wielu wykładów innych wykładowców. Dr Kowalczyk ma też na swoim koncie prezentacje e-wykładów (przykładowo: *Accuracy test for genome wide selection of bio-markers*, author: Adam Kowalczyk, National ICT Australia, published: Jan. 23, 2012, recorded: December 2011, views: 107). Część Autoreferatu zaprezentowaną nader skrótowo w rozdziale 6. *Wybrane prezentacje rezultatów badań* można więc potraktować jako wielce uproszczony opis osiągnięć popularyzatorsko-dydaktycznych.

Jeśli chodzi o współpracę międzynarodową to z racji wieloletniego pobytu Habilitanta w ośrodkach australijskich, zarówno w placówkach badawczych, jak i w sektorze przemysłowym, współpraca ta jest imponująca. Kandydat do stopnia doktora habilitowanego brał udział w wielu poważnych projektach badawczych, które zakończyły się sukcesem w postaci opracowania bądź to nowych opatentowanych rozwiązań lub/i poważnych wysoko punktowanych publikacji. Za wyjątkowe osiągnięcia naukowo-badawcze bądź wdrożeniowe Habilitant otrzymał też wiele prestiżowych nagród, w tym ma na swoim koncie zwycięstwo w międzynarodowym konkursie „data-mining” KDD CUP, 2002 za opracowanie rozwiązania pt. *Detekcja genów należących do jednej ze ścieżek regulacyjnych w drożdżach* (Yeast Gene Regulation Prediction).

Ponadto, Habilitant ma też doświadczenia we współpracy międzynarodowej z innymi poza australijskimi ośrodkami. Przykładowo są to badania nad rakiem piersi z Dana Farber Cancer Institute i Harvard University Medical School w Bostonie, USA czy w dziedzinie genomiki raka z Faculty of Medicine, Bar Ilan University, Zfat, w Izraelu.

Chociaż Autoreferat w zakresie prezentacji działalności dydaktycznej i popularyzatorskiej został potraktowany więcej niż skromnie, należy jednak pozytywnie ocenić osiągnięcia Habilitanta w tym zakresie, w szczególności, jeśli chodzi o współpracę międzynarodową.

Ocena działalności organizacyjnej

Działalność organizacyjna nie została explicite wspomniana przez Habilitanta. Należy jednak uznać, że udział w projektach badawczych i wdrożeniowych wymaga takich umiejętności. Przykładowo można tu zaliczyć projekt firmy typu spin-off, zajmującej się komercyjnymi usługami w dziedzinie eksploracji danych, opartych na technologii rozwiniętej w firmie Telstra, w której to firmie Autor prowadził projekty informatyczne.

Podsumowanie

Podsumowując moją opinię stwierdzam, że dorobek naukowy Pana doktora Adama Kowalczyka ilościowo i jakościowo jest niezmiernie wartościowy. Dorobek dydaktyczny i organizacyjny nie jest omówiony w sposób wyczerpujący i można o nim wnioskować w zasadzie tylko pośrednio, analizując wszystkie przedstawione dane i doszukując się tego typu aspektów. Należy jednakże podkreślić, że osiągnięcia habilitacyjne, jak i pozostałe osiągnięcia naukowe Habilitanta zostały rzetelnie i wyczerpująco omówione, co daje podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Na szczególnie pozytywną uwagę zasługuje bogata i różnorodna współpraca międzynarodowa.

Na podstawie przeprowadzonej oceny osiągnięcia habilitacyjnego oraz całokształtu dorobku naukowego i aktywności naukowej stwierdzam, że w przypadku Habilitanta spełnione zostały wymagania związane z procedurą habilitacyjną, wynikające z Ustawy o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r., Art. 16 i 17, Dz. U. z 2014 roku, poz. 1852, Dz. U. z 2015 roku poz. 249. Wnoszę zatem o dopuszczenie doktora Adama Kowalczyka do dalszych etapów procedury w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk technicznych w dyscyplinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna.



Prof. n. tech. dr hab. n. fiz. inż. lek. med. Halina Podbielska