



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Edukacji i Badań w Naukach o Zdrowiu



Warszawa, dn. 09.09.2021 r.

Dr hab. n. o zdr. Mariusz Panczyk
Zakład Edukacji i Badań w Naukach o Zdrowiu
Wydział Nauk o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Ocena dorobku habilitacyjnego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina: nauki medyczne
dr Beaty Sokołowskiej**

Ocena istotności i znaczenia parametrów/markerów, z uwzględnieniem statystycznego modelu z klasyfikacją, w badaniach klinicznych i w modelowych eksperymentach na zwierzętach

Sylwetka Habilitantki

Pani dr Beata Sokołowska w 1986 roku ukończyła Wydział Matematyki Fizyki i Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu na kierunku Fizyka Stosowana i uzyskała tytuł zawodowy magistra w zakresie fizyki (specjalność stosowana). W 1990 roku ukończyła Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego na kierunku Fizyka Medyczna i uzyskała tytuł magistra w zakresie zastosowań fizyki w medycynie. Następnie w 2003 roku obroniła doktorat uzyskując stopień naukowy doktora w naukach medycznych w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Swoją drogę naukową rozpoczęła w 1990 roku pracą w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Zakładzie Neurofizjologii w Pracowni Kontroli Zachowania Ruchowego. W czasie pięcioletniej pracy w tym Instytucie prowadziła badania nad oceną wpływu różnorodnych bodźców na stan pobudliwości motoneuronów mięśni prostowników i zginaczy kończyn u zwierząt. Następnie w latach 1995-2010 pracowała w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w Zakładzie Neurobiologii Oddychania, gdzie prowadziła prace naukowo-badawcze nad poznaniem mechanizmów regulacji oddechowej w warunkach



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Edukacji i Badań w Naukach o Zdrowiu



ekstremalnych u zwierząt. Prowadzone tam badania były podstawą jej rozprawy doktorskiej, pt.: „Kompensacja oddechowa po stopniowym odnerwianiu przepony u kota”. W latach 2005-09 odbyła staż podoktorski w Pracowni Oksydacyjnych Uszkodzeń DNA w Zakładzie Biologii Molekularnej Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. W tym samym Instytucie i Zakładzie w latach 2010-11 prowadziła badania naukowe w Pracowni Chemicznych Podstaw Mutagenyzy i Reperacji Adduktów Egzocyklicznych.

Po zakończeniu stażu podoktorskiego w latach 2012-15 prowadziła prace badawcze i badawczo-rozwojowe w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w ramach projektu BIOCENTRUM – OCHOTA, które były finansowane ze środków funduszu Unii Europejskiej. Badania te były prowadzone w ramach nowoutworzonej Pracowni Bioinformatyki IMDiK PAN. Równocześnie prowadziła współpracę naukowo-badawczą w obszarze poszukiwania i oceny markerów w klinice chorób rzadkich oraz medycznego obrazowania i badań posturograficznych w klinice chorób neurologicznych i reumatycznych. Aktualnie od 2015 roku pracuje jako adiunkt w wspomnianej Pracowni Bioinformatyki IMDiK PAN, gdzie prowadzi badania w ramach współpracy naukowej między innymi w zakresie modelowania matematyczno-statystycznego i dynamiki molekularnej w klinice chorób rzadkich i reumatycznych. Prowadzi także własne badania z wykorzystaniem rozszerzonej i wirtualnej rzeczywistości, które są realizowane w oparciu o innowacyjne technologie medyczne.

Analiza trzydziestoletniej kariery naukowej Habilitantki, wskazuje że ma ona bardzo bogate doświadczenie w pracy badawczej, laboratoryjnej. Potrafi wykorzystywać różnego rodzaju narzędzia i techniki analityczne w pracy *in vitro*, *in vivo* a także *in silico*. Z racji swojego wykształcenia ma bardzo dobre podstawy w zakresie zarówno chemii jak i fizyki medycznej. Ponadto w ostatnich latach Habilitantka poszerzyła zakres znajomości nowych narzędzi badawczych poprzez pracę w Pracowni Bioinformatyki, gdzie miała styczność z modelowaniem matematycznym, rozwijaniem statystycznych systemów uczących się oraz analizą *in silico*. Udział w badaniach interdyscyplinarnych, zarówno eksperymentalnych jak i klinicznych oraz informatyczno-komputerowych stanowi doskonałą bazę do rozwijania współpracy naukowej i badawczej w wielu zakresach.



Ocena formalna i merytoryczna cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe

Przedstawiony do recenzji wybrany przez Habilitantkę cykl prac naukowych stanowiący osiągnięcie naukowe składa się z 10 publikacji powiązanych tematycznie. Zebrane pod wspólnym tytułem cykl: „Ocena istotności i znaczenia parametrów/ markerów, z uwzględnieniem statystycznego modelu z klasyfikacją, w badaniach klinicznych i w modelowych eksperymentach na zwierzętach” zawiera prace opublikowane przez Habilitantkę od 2003 do 2018 roku, a zatem obejmuje okres aż 15 lat. W siedmiu spośród 10 przedstawionych publikacji, Habilitantka jest pierwszym autorem, a w pozostałych drugim lub trzecim (w tych publikacjach Habilitantka zaznacza równy udział autorów w powstaniu publikacji). Warto zaznaczyć, że w sześciu z tych prac Habilitantka jest autorem korespondencyjnym. Udział poszczególnych autorów w przygotowaniu 10 publikacji stanowiących cykl został szczegółowo opisany i potwierdzony podpisem w oświadczeniach stanowiących załącznik nr 5 do wniosku habilitacyjnego. Wszystkie 10 prac zostało opublikowanych w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (Impact factor, IF), jednakże 4 prace zostały opublikowane w suplementach, a nie w regularnych numerach czasopism. Zgodnie z przedstawionym w autoreferacie zestawieniem, sumaryczny IF wszystkich prac stanowiących cykl wynosi 26,112 a łączna punktacja MINiSW to 244.

Spośród 10 oryginalnych prac badawczych stanowiących jednotematyczny cykl, 6 publikacji jest pracami z zakresu badań klinicznych (badania z udziałem pacjentów), natomiast 4 pozostałe prace dotyczą badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych. W pierwszej grupie badań Habilitantka wykorzystuje nieinwazyjne metody komputerowej posturografii oraz metody laboratoryjne, jak immunohistochemia (ELISA), które były prowadzone w klinice chorób nerwowo-mięśniowych. Natomiast w drugiej grupie są modelowe badania eksperymentalne wykorzystujące trzy integrowane komputerowe stanowiska. Badania modelowe dotyczyły dwóch tematów: 1) modele eksperymentalne do badania zjawiska plastyczności układu oddechowego w warunkach przerywanej ekspozycji na bodźce oddechowe; 2) modele eksperymentalne służące ocenie mechanizmów kompensacji



oddechowej i toru oddechowego w warunkach niedomogi i porażenia głównego mięśnia wdechowego (przepony). W grupie modelowych badań eksperymentalnych po raz pierwszy wykorzystywano podejście z klasyfikacją nadzorowaną.

Praca nr 1 prezentuje wyniki badań dotyczących pacjentów ze zwyrodnieniem stawów oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów, a także wyniki zebrane dla osób zdrowych (grupa kontrolna). W badaniu tym rejestrowano szereg różnych parametrów pochodzących z analizy posturograficznej. Zebrane dane były następnie oceniane pod kątem ich zdolności różnicującej i wartości diagnostycznej/terapeutycznej, w tym celu Habilitantka wykorzystwała metodę klasyfikacyjną - binarny klasyfikator i krzywą ROC. Warto zaznaczyć, że opracowanie odpowiedniego zestawu ćwiczeń terapeutycznych z wykorzystaniem platformy posturograficznej pozwalał uzyskać dobre wyniki leczenia pacjentów z chorobami reumatoidalnymi. W pracy nr 2 także dotyczącej pacjentów ze zmianami reumatycznymi zastosowano platformę posturograficzną, co pozwoliło wygenerować dane, które następnie były poddawane klasyfikacji z użyciem klasyfikatora opartego na regule k-najbliższego sąsiada. Zastosowana procedura selekcji cech pozwoliła na wybór istotnych parametrów przeprowadzonego badania posturograficznego, a następnie określenia takich markerów, które byłyby przydatne w monitorowaniu skutków i efektów progresu choroby i/lub efektywności podjętego leczenia. Niewątpliwą zaletą obu przedstawionych badań z wykorzystaniem platformy posturograficznej jest możliwość opracowania standardów oraz protokołów, które mogłyby być w przyszłości wykorzystywane w badaniach klinicznych wymagających użycia tego narzędzia pomiarowego.

Kolejne cztery prace stanowiące cykl (3, 4, 5 i 6) dotyczą poszukiwania i porównania istotnych biomarkerów w klinicznej prognosyce i/lub diagnostyce chorób nerwowo-mięśniowych. W przedstawionych badaniach (od 3 do 5) zastosowano do oznaczania poziomu wybranych biomarkerów, w surowicy krwi i/lub płynie mózgowo-rdzeniowym, immunoenzymatyczną metodę ELISA wśród pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS). Wyniki badań laboratoryjnych i dane genetyczne stanowiły bazę dla wygenerowanych zbiorów i podzbiorów uczących w modelu z klasyfikacją (model z



klasyfikatorem k-NN w wersji standardowej, równoległej i hierarchicznej) oraz dla krzywych ROC. Wyniki prowadzonych badań klinicznych i modelowych (prace od 3 do 5) z klasyfikacją nadzorowaną nad biomarkerami dla ALS, wskazują że dwa czynniki: EPO (erytropoetyna: Praca nr 3) i MMP-2 (metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej: Praca nr 4 i 5) oznaczone w płynie mózgowo-rdzeniowym pozwalają na rozpoznanie badanych grup z najniższymi błędami mylnej klasyfikacji E_r . Analiza klasyfikacyjna z wykorzystaniem krzywych ROC oraz meta-analiza wskazują, iż oba te markery oznaczone w płynie mózgowo-rdzeniowym {EPO, MMP-2} - zgodnie z analizą k-najbliższego sąsiada - cechuje perfekcyjna jakość klasyfikacji, oraz bardzo wysoka czułość i swoistość. Stosowanie oznaczenia łącznego obu biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym pozwala skutecznie rozpoznawać zarówno osoby chore, jak i różnicować postęp choroby w jej łagodnej i ciężkiej postaci, i jest to nowy interesujący wynik, który wnosi istotną wartość dodaną do tych badań.

Praca 6 stanowi natomiast meta-analizę wyników badań dotyczących poszukiwań i oceny potencjalnych biomarkerów u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Emery'ego Dreifussa. W tych badaniach skoncentrowano się na ocenie potencjalnych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, które mogłyby być pomocne we wczesnym wykrywaniu niewydolności serca związanej z kardiomiopatią. Wykorzystano w tym celu podsumowanie wyników badań pierwotnych, w których zastosowano model z klasyfikatorem k-najbliższego sąsiada oraz klasyfikator binarny oparty na krzywych ROC. Wyniki meta-analazy wskazały na kilka potencjalnych, interesujących markerów wykrywania kardiomiopatii rozstrzeniowej i dysfunkcji skurczowej lewej komory serca u pacjentów z dystrofią mięśniową typu Emery'ego Dreifussa.

Ostatni cykl czterech publikacji (od 7 do 10) przedstawia wyniki prowadzonych eksperymentalnych badań na różnych modelach zwierzęcych, które dotyczą fizjologii i patologii oddechowych. W badaniach tych zaproponowano, opracowano i przetestowano podejście analityczno-modelowe z nadzorowaną klasyfikacją i systemami uczącymi się, opartymi na regule decyzyjnej k-najbliższych sąsiadów, które to podejście/ model następnie stosowano w prezentowanych już badaniach klinicznych (prace od 1 do 6).



Cechą wspólną wszystkich prac eksperymentalnych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych było generowanie zestawu parametrów doświadczalnych (dotyczących plastyczności oddechowej), które następnie poddawano analizie z wykorzystaniem klasycznych metod statystycznych oraz statystycznych modeli klasyfikacji. Warto wspomnieć, że w pracy nr 10 po raz pierwszy w badaniach nad układem oddechowym zastosowano statystyczny system klasyfikacji z rozmytą regułą k-najbliższych sąsiadów. Zastosowane modelowe podejście z regułą decyzyjną k-NN w tych badaniach eksperymentalnych skutecznie różnicowało oddychanie z przeponą i bez jej udziału, a ponadto - po selekcji cech – wskazano kluczowe zmienne oddechowe w tej zmianie „toru” oddychania.

Podsumowując osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowiące cykl 10 prac powiązanych tematycznie należy zwrócić uwagę na Jej istotny wkład w rozwijanie metod eksperymentalnych z wykorzystaniem różnych modeli zwierzęcych jak i analitycznych dotyczących głównie praktycznego zastosowania uczących systemów klasyfikacji obiektów (oparte między innymi na algorytmach pochodzących ze statystycznej teorii rozpoznawania obrazów z klasyfikacją nadzorowaną z regułą decyzyjną k-NN). Warto podkreślić, że Habilitantka czynnie uczestniczyła w procesie przygotowania i opracowania koncepcji poszczególnych prac. Aktywnie brała udział w przygotowywaniu bazy danych, prowadziła lub współprowadziła statystyczne analizy klasyfikacyjne stosując różne algorytmy oraz różne podejścia statystyczne i modelowe. Brała także udział w interpretacji, dyskusji i wnioskowaniu uzyskanych wyników badań. Prace z jej pierwszym autorstwem wskazują że jest ona przygotowana do samodzielnego kierowania projektami badawczymi o różnym stopniu trudności oraz z wykorzystaniem niestandardowych metodologii i innowacyjnych technik badawczych. Habilitantka wykazała się umiejętnością praktycznego stosowania i interpretowania wyników klasycznej metody klasyfikacji jaką jest analiza krzywych *ROC*, która oparta jest na klasyfikatorze binarnym. Należy zaznaczyć, że niektóre z wypracowanych podejść metodologicznych mają charakter uniwersalny i mogą być skutecznym narzędziem badawczym zarówno w pracy eksperymentalnej jak i klinicznej, czego dowiodła Habilitantka na przykładzie licznych badań których jest autorem/współautorem.



Ocena pozostałej działalności naukowej, dydaktycznej i popularyzatorskiej

Oprócz osiągnięć naukowych stanowiących cykl 10 opisanych powyżej publikacji, Habilitantka zaangażowana jest także w prace badawcze, która obejmują 3 obszary: 1) Poszukiwanie, badanie i ocena markerów w klinice chorób nerwowo-mięśniowych, dotyczące nieuleczalnych rzadkich schorzeń; 2) Opracowanie nowych podejść algorytmicznych dla systemów komputerowych dotyczących monitorowania, rejestracji, analizy i oceny danych lub sygnałów (elektrofizjologicznych, pletyzmograficznych, trajektorii posturograficznych i chodu); 3) W ramach badań podstawowych, eksperymentalne modelowanie schorzeń występujących w klinice, z zastosowaniem m.in. modeli zwierzęcych, bakteryjnych i hodowli komórkowych. Tak zróżnicowany obszar problemów badawczych podejmowanych przez Habilitantkę wskazuje na szerokie zainteresowania oraz chęć stałego rozwoju, implementowania nowoczesnych i innowacyjnych metod badawczych. Na uwagę zwraca także podejmowanie wyzwań na polu zarówno badań stosowanych, jak i w zakresie nauk podstawowych. Dotychczas Habilitantka była zaangażowana w realizację co najmniej kilku badań klinicznych prowadzonych we współpracy z Instytutami oraz Klinikami. Ponadto uczestniczyła także w badaniach doświadczalno-klinicznych oraz w badaniach eksperymentalnych.

Z załączonej analizy bibliometrycznej wynika, że Habilitantka nie była dotychczas redaktorem naukowym żadnej monografii ani podręcznika akademickiego. Dotychczas nie była także członkiem redakcji naukowej żadnej monografii. Jest jednak autorem lub współautorem 9 rozdziałów w monografiach, z czego 4 zostały opublikowane w Wydawnictwie Naukowym TYGIEL w 2019 i 2020 roku. Na uwagę zwraca fakt, że jest współautorem dwóch rozdziałów w monografiach opublikowanych w serii wydawniczej *Advances in Experimental Medicine and Biology*, która posiada współczynnik wpływu (IF). W 2007 oraz 2008 roku Habilitantka opublikowała także dwa rozdziały w monografiach których tematyka dotyczy zagadnień związanych z *computer science*.



Analiza zestawienia bibliometrycznego w zakresie publikacji indeksowanych w bazie *Journal Citation Reports* (JCR) z wyłączeniem cyklu 10 prac stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki wskazuje, że jest ona autorem/współautorem 16 prac (dwie z pierwszym autorstwem), z czego 4 ukazały się w suplementach. Habilitantka jest także autorem lub współautorem łącznie 16 publikacji (sześć z pierwszym autorstwem), które nie są indeksowane w bazie JCR. Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje sumaryczną punktację $IF = 61,83$ z liczbą cytowań z wyłączeniem autocytowań wynoszącą 174 i indeksem $H = 9$.

Habilitantka nie była dotychczas członkiem komitetów naukowych lub organizacyjnych konferencji krajowych lub międzynarodowych. Autor/współautor 54 komunikatów (27 jako pierwszy autor) wygłoszonych na konferencjach oraz kongresach naukowych zarówno o zasięgu krajowym (10), jak i międzynarodowym (44). Była także zaproszona do wygłoszenia gościnnego wykładu w ramach konferencji oraz sympozjum naukowo-szkoleniowego. Jest autorem jednego listu do redakcji czasopisma posiadającego współczynnik wpływu.

Habilitantka brała udział w realizacji 6 projektów grantowych o charakterze naukowo-badawczym, które były finansowane ze środków krajowych oraz unijnych, a także z funduszy norweskich. Należy zaznaczyć, że największym spośród tych projektów był projekt „BIOCENTRUM OCHOTA - infrastruktura informatyczna dla rozwoju strategicznych kierunków biologii i medycyny”, w którym Habilitantka brała czynny udział. Wynikiem realizacji tego projektu były prace publikowane w liczących się czasopismach biomedycznych z listy JCR, a powstała infrastruktura badawcza jest nadal wykorzystywana i rozwijana między innymi w projektach realizowanych przez Habilitantkę we współpracy z klinicystami.

Habilitantka jest członkiem dwóch towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego (od 1991 roku) oraz Polskiego Towarzystwa Bioinformatycznego. Nie jest natomiast członkiem żadnego komitetu redakcyjnego ani rady naukowej w czasopismach, nie pełni także stanowisk funkcyjnych. Na koncie ma jedynie jedną recenzję manuskryptu nadesłanego do czasopisma *Acta Biochemica Polonica*.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Edukacji i Badań w Naukach o Zdrowiu



Habilitantka brała udział w pracach wdrożeniowych w ramach projektów dotyczących przygotowania autorskich procedur, algorytmów i programów testowych oraz obliczeniowych, wykorzystanych w prowadzonych badaniach eksperymentalnych i klinicznych, udokumentowane wspólnymi i/lub autorskimi publikacjami. Habilitantka jest także autorem ekspertyz przygotowanych w ramach współpracy z ośrodkiem badań klinicznych *MTZ Clinical Research* w Warszawie oraz *GlaxoSmithKline Commercial*.

Mimo że Habilitantka nie współpracuje na stałe z żadną uczelnią wyższą może się pochwalić także działalnością dydaktyczną między innymi w nauczaniu młodych praktykantów i stażystów. Bierze także udział w pokazach przygotowywanych dla młodzieży szkolnej oraz w akcjach popularyzacji nauki między innymi w organizowanym przez PAN Pikniku Naukowym. Habilitantka bierze także czynny udział w opiece naukowej nad studentami i doktorantami, których wspomaga między innymi w opracowaniu matematyczno-statystycznym oraz w zakresie interpretacji wyników uzyskiwanych przez nich w projektach badawczych. Habilitantka nie występowała nigdy formalnie w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego w przewodach doktorskich.

Podsumowując pozostałą działalność naukową, dydaktyczną oraz popularyzatorską Habilitantki, Recenzent zwraca uwagę na nie do końca wykorzystany potencjał w zakresie opieki merytorycznej nad doktorantami jako promotor pomocniczy, a także braku międzynarodowej współpracy na polu recenzenckim i redakcyjnym (brak członkostwa w europejskich towarzystwach naukowych, radach naukowych i zespołach redakcyjnych liczących się czasopism posiadających współczynnik wpływu). Wydaje się, że wieloletnie doświadczenie i współpraca w interdyscyplinarnych zespołach badawczych mogłaby być z pożytkiem wykorzystana w pracy na wymienionych polach. Recenzent ma nadzieję, że dalszy rozwój kariery naukowej Habilitantki będzie mocniej akcentował zaangażowanie na polu współpracy międzynarodowej i wykorzystania swoich bardzo dobrych kompetencji badawczych w zakresie recenzowania manuskryptów w czasopismach o zasięgu światowym.



Dużą stratą byłby także brak zaangażowania Habilitantki w prace komisji oceniających projekty grantowe. Szczególnie ważna jest tutaj rola recenzenta merytorycznego od oceny statystycznej projektów badawczych, dla które kandydaci ubiegają się o finansowanie z grantów takich jak NCN czy NCBR. Funkcję takiego recenzenta moim zdaniem powinni pełnić czynni naukowcy z kompetencjami, które posiada Habilitantka.

Podsumowanie

Podsumowując, dr Beata Sokołowska to w pełni ukształtowany pracownik naukowy, wszechstronny badacz, doświadczony we współpracy interdyscyplinarnej, a także osoba posiadające cechy predysponujące do samodzielnej działalności naukowej. Zdaniem Recenzenta przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe, a także całościowy dorobek zarówno naukowy, dydaktyczny jak i popularyzatorski spełnia wszelkie wymogi formalne i merytoryczne wynikające z art. 219 ust. 1 pkt 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.).

Wobec powyższego z pełnym przekonaniem popieram starania dr Beaty Sokołowskiej o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina: nauki medyczne. Zwracam się zatem do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN o dopuszczenie Habilitantki do dalszych etatów procedury habilitacyjnej oraz nadanie dr Beacie Sokołowskiej stopnia doktora habilitowanego.

Monika Pomyślna