

## **Recenzja w procedurze postępowania habilitacyjnego**

**Dr inż. Michała Marczyka**

**W dziedzinie : Nauki inżynieryjno-techniczne**

**W dyscyplinie: Inżynieria Biomedyczna**

Rozprawa habilitacyjna pt „*Modele statystyczne i uczenia maszynowego w celu wspierania badań nad rakiem – metody i zastosowania*” omawia wszechstronne wykorzystanie metod obliczeniowych opartych na modelach matematycznych w celach wczesnej diagnostyki raka. Kandydat do stopnia dr hab. Michał Marczyk przedstawia 12 (w materiałach publikacje A1-A12) publikacji, które stanowią omówienie zgłoszonego tematu. Impact Factor (lista JCR) wyraża się wartością 95,639. W skali punktów ministerialnych osiągnięcie wyraża się liczbą 1460.

W ostatnich latach rozwój zaawansowanych technik diagnostycznych osiąga nieznaną dotychczas poziom dostarczając różnorodnych wyników w bardzo odmiennych postaciach. Od zbiorów wartości parametrów opisujących płyny ustrojowe (wymiar D0), poprzez jednowymiarowe pomiary w postaci rozlicznych widm spektralnych (1D) do dwuwymiarowych form (2D) w postaci rozkładu plam dostarczanych przez metody elektroforetyczne czy wszelkiego rodzaju badania z zastosowaniem fal magnetycznych. Analiza tych zróżnicowanych form wymaga rozwoju i zastosowania odmiennych form interpretacji wyników.

Każda z tych metod w końcowym etapie wymaga analizy statystycznej dużej liczby danych. Dyscypliny takie jak bioinformatyka w zastosowaniach do badania procesów na poziomie molekularnym i komórkowym, czy ostatnio przeżywająca swój gwałtowny rozwój dyscyplina oparta na sztucznej inteligencji w tym uczenie maszynowe stanowią podstawowe narzędzia do interpretacji dużych zbiorów danych w tym w poszukiwaniu wczesnych symptomów przebiegającego procesu nowotworzenia.

Kolejnym terminem obok terminu Big Data symptomatycznym dla obecnego etapu rozwoju nauki to interdyscyplinarność.

Wymagania dla współczesnego specjalisty działającego w analizie masowych danych medycznych są więc bardzo szerokie.

Efektorem dostępności tych wszystkich narzędzi informatycznych jest znacząco skrócony czas analizy danych co skutkuje przyspieszeniem w ramach etapu interpretacji danych medycznych w tym diagnostycznych w szczególności jak np. śródoperacyjna diagnostyka

ukierunkowująca przebieg zabiegu chirurgicznego w sposób adekwatny do potrzeb pacjenta. Praktyka ta mieści się też w określeniu terapii zindywidualizowanej.

Osiągnięciem Kandydata jest zastosowanie metody GMM (Generalized Method of Moments) w tym Gaussian mixture models do interpretacji obrazów. Metoda ta zastosowana w wersji 1D do identyfikacji rozkładu lokalnych maksimum w widmach analitycznych. Testowanie omawianej techniki przeprowadzono na drodze analizy porównawczej widm rzeczywistych wobec widm wygenerowanych za pomocą symulatora. Analiza ta umożliwiła identyfikację specyfiki widm uzyskiwanych dla układów biologicznych. Analizę tę Autor podaje jako własne osiągnięcie będąc pierwszym Autorem publikacji omawiającej te wyniki [Marczyk M, Polanski A, Polanska J: *Improving Peak Detection by Gaussian Mixture Modeling of Mass Spectral Signal*. In 3rd International Conference on Frontiers of Signal Processing. IEEE 2017, p. 39-43 (ISBN: 978-1-5386-1037-4).

Modyfikacją obniżającą koszty badań przesiewowych w diagnostyce i różnicowaniu form zmian w płucach jest wprowadzona przez medyków i wsparta analizą wyników za pomocą AI. Analiza ta opracowana przez Kandydata umożliwia różnicowanie diagnostyczne w oparciu o frakcje lipidomów obecnych w surowicy krwi pacjentów poddanych badaniom przesiewowym. Skonstruowany przez Kandydata model predykcyjny zweryfikowany został za pomocą krzywych ROC na poziomie 88, co jest wysoką oceną w świetle zastosowanej metody stanowiąc podstawę dla identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem wobec pacjentów nie zagrożonych. Wyniki te zostały opracowane w postaci publikacji [Ros-Mazurczyk M, Jelonek K, Marczyk M, Binczyk F, Pietrowska M, Polanska J, Dziadziuszko R, Jassem J, Rzyman W, Widlak P: *Serum lipid profile discriminates patients with early lung cancer from healthy controls*. Lung Cancer 2017, 112, p. 69-74].

Metodę filtrowania danych przeprowadzono z wykorzystaniem wspomnianej już wcześniej metody GMM. Pozwala ona na eliminację sygnałów nieistotnych zawężając wymiarowość danych do tych istotnych zmniejszając tym samym obciążenie obliczeniowe zastosowanych programów [Marczyk M, Jaksik R, Polanski A, Polanska J: *GaMRed – adaptive filtering of high-throughput biological data*. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics 2020, 17(1), p. 149-57].

Zastosowanie techniki GMM dla 2D analizy obrazów elektroforetycznych wyraźnie poprawia identyfikację poszczególnych frakcji – składników surowicy krwi. Tutaj nasuwa się pytanie

dotyczące rozkładu plamy na składowe reprezentowane za pomocą 2D Gauss funkcję. Czy wprowadzenie kilku funkcji dla interpretacji pojedynczej plamy jest zabiegiem czysto matematycznym nastawionym na poprawę wyników numerycznych, czy ma to też znaczenie w odniesieniu do przypisania poszczególnym funkcjom 2D Gaussa odpowiednich frakcji bądź pod-frakcji białkowej w ramach jednej wyróżnionej „plamy” w obrazie elektroforetycznym ? [Marczyk M: *Processing 2D Gel Electrophoresis Images for Efficient Gaussian Mixture Modeling*. In 11th International Conference on Practical Applications of Computational Biology & Bioinformatics. PACBB 2017. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 616, Fdez-Riverola F, Mohamad M, Rocha M, De Paz J, Pinto T, editors. Springer, Cham 2017, p. 35-42 (ISBN: 978-3-319-60815-0)].

Wymienione wyżej techniki wspomaganie diagnostyki – zwłaszcza w odniesieniu do diagnostyki zmian w obrębie płuc – okazały się mieć istotne znaczenie w okresie pandemii SARS-Cov2 [Suwalska A, Tobiasz J, Prazuch W, Socha M, Foszner P, Piotrowski D, Gruszczynska K, Sliwinska M, Walecki J, Popiela T, Przybylski G, Nowak M, Fiedor P, Pawlowska M, Flisiak R, Simon K, Zapolska G, Gizycka B, Szurowska E, Marczyk M, Cieszanowski A, Polanska J: *POLCOVID: a multicenter multiclass chest X-ray database (Poland, 2020-2021)*. Scientific Data 2023, 10, 348].

Wprowadzenie sztucznej inteligencji (AI) do diagnostyki nowotworu sutka wnika do zagadnień na poziomie molekularnym testując specyfiki farmakologiczne w procesie terapeutycznym [Marczyk M, Patwardhan GA, Zhao J, Qu R, Li X, Wali VB, Gupta AK, Pillai MM, Kluger Y, Yan Q, Hatzis C, Pusztai L, Gunasekharan V: *Multi-Omics Investigation of Innate Navitoclax Resistance in Triple-Negative Breast Cancer Cells*. Cancers 2020, 12(9), 2551]. Badania te przeprowadzone w zespołach międzynarodowych pozwalają oceniać status Kandydata jako rozpoznawalnego w gronach fachowców w skali światowej.

Kolejne zastosowanie technik AI umożliwiają kontrole radio-terapii pacjentów z rakami głowy i szyi oraz sutka, gdzie powiązano status pacjenta wobec identyfikowanych zmian w zapisie genetycznym określanym Single Nucleotide Polymorphism [Drobin K, Marczyk M, Halle M, Danielsson D, Papiez A, Sangsuwan T, Bendes A, Hong M-G, Qundos U, Harms-Ringdahl M, Wersall P, Polanska J, Schwenk JM, Haghdoost S: *Molecular Profiling for Predictors of Radiosensitivity in Patients with Breast or Head-and-Neck Cancer*. Cancers 2020, 12 (3), p. 753].

Następne szczegółowe (oparte na technikach AI) różnicowanie pacjentów z rakiem sutka na bazie identyfikacji specyfiki układu immunologicznego pozwala na dalsze wprowadzanie

terapii zindywidualizowanej dostosowanej do osobniczych cech organizmu pacjenta ma znaczenie nie do przecenienia [Marczyk M, Qing T, O'Meara T, Yagahoobi V, Pelekanou V, Bai Y, Reisenbichler E, Cole K, Li X, Gunasekharan V, Ibrahim E, Wei W, Fanucci K, W Wei, Rimm DL, Pusztai L, Blenman KRM: *Tumor Immune Microenvironment of Self-Identified African American and Non-African American Triple Negative Breast Cancer*. npj Breast Cancer 2022, 8, 88 ]

Analiza reakcji na stosowany terapeutyk interpretowany na poziomie różnic ekspresji genów stanowi obiekt implementacji technik AI w pracy [Blenman KRM, Marczyk M, Karn T, Qing T, Li X, Gunasekharan V, Yaghoobi V, Bai Y, Ibrahim EY, Park T, Silber A, Wolf DW, Reisenbichler E, Denkert C, Sinn BV, Rozenblit M, Foldi J, Rimm D, Loibl S, Pusztai L: *Predictive markers of response to neoadjuvant durvalumab with nab-paclitaxel and dose dense doxorubicin/cyclophosphamide in basal-like triple negative breast cancer*. Clinical Cancer Research 2022, 28 (12), p. 2587-2597]. Te wyniki mają z kolei istotne znaczenie dla poprawy procesu terapeutycznego, który też w znacznym stopniu może być zależny jest od cech indywidualnych pacjenta.

Zróżnicowanie indywidualne pacjentów na bazie aktywności enzymów stanowi kolejny przykład aplikacji technik opartych na AI. Wyniki mają zasadnicze znaczenie w medycynie praktycznej [Marczyk M, Gunasekharan V, Casadevall D, Qing T, Foldi J, Sehgal R, Shan NL, Blenman KRM, O'Meara T, Umlauf S, Surovtseva YV, Muthusamy V, Rinehart J, Perry RJ, Kibbey R, Hatzis C, Pusztai L: *Comprehensive analysis of metabolic isozyme targets in cancer*. Cancer Research 2022, 82 (9), p. 1698–1711]

Zróżnicowanie wyników terapii w tym w ocenie całkowitego wyleczenia uzyskało nowe znaczenie po zastosowaniu technik AI, które w relacji do tradycyjnych standardowych metod statystycznych okazują się być znacznie bardziej wiarygodne. [Marczyk M, Mrukwa A, Yau C, Wolf D, Chen Y-Y, Balassanian R, Nanda R, Parker BA, Krings G, Sattar H, Zeck JC, Albain KS, Boughey JC, Liu MC, Elias AD, Clark AS, Venters SJ, Shad S, Basu A, Asare SM, Buxton M, Asare AL, Rugo HS, Perlmutter J, DeMichele AM, Yee D, Berry DA, van 't Veer L, Symmans WF, Esserman L, Pusztai L: *Treatment Efficacy Score – continuous residual cancer burden-based metric to compare neoadjuvant chemotherapy efficacy between randomized trial arms in breast cancer trials*. Annals of Oncology 2022, 33 (8), p. 814-823].

Podsumowując dorobek i wprowadzenie innowacyjnych rozwiązań mających krytyczne znaczenie we wprowadzaniu terapii zindywidualizowanej oraz znaczące zróżnicowanie na etapie diagnostyki należy zauważyć wszechstronność i swobodę w posługiwaniu się i

kreowaniu nowych rozwiązań. Specjalizacja reprezentowana przez Kandydata stanowi symbol dla nowoczesnych rozwiązań naukowych pozostających w ścisłym związku z medycyną praktyczną. Taka współpraca nauki z diagnostyką i terapią stanowią podstawę dla postępu obserwowanego w dyscyplinach medycznych.

Dr inż. Michał Marczyk jest reprezentantem nowoczesnego podejścia interdyscyplinarnego w specjalizacji niosącej postęp zarówno w naukowych rozwiązaniach jak i zastosowaniach praktycznych.

Kandydat podaje zestaw 12 publikacji, które stanowią dokumentację dotyczącą zgłoszonego tematu pracy badawczej w realizacji tematu pracy habilitacyjnej.

Podaje też zestaw 4-rech publikacji nie stanowiących składników zgłaszanego do oceny osiągnięcia badawczego (lista B) oraz 29 publikacji, w opracowaniu których brał udział (lista C). Lista prac przed uzyskaniem stopnia doktora to cztery pozycje (lista D). Pozostałe prace opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora (lista E) zawiera 24 pozycje.

Kandydat podaje też udział w dwóch europejskich projektach badawczych, trzech amerykańskich oraz 11-tu krajowych. Zgłasza też liczne udziały w lokalnych projektach między-instytucjonalnych.

Podaje również wykaz trzech nagród i wyróżnień.

Podsumowując dorobek dra inż. Michała Marczyka wyraża się następującymi danymi bibliometrycznymi : liczba prac indeksowanych – 88, liczba cytowań – 700 (wykluczając autocytowania – 631) co daje indeks  $H = 16$  oraz  $IF = 303/866$ .

Działalność dydaktyczna dr inż. Michała Marczyka wyraża się organizacją 12-tu kursów prowadzonych w jęz. polskim oraz 7-miu w języku angielskim. Udział w trzech przewodach doktorskich w roli promotora pomocniczego. Do tego typu działalności dochodzi też pełnienie roli opiekuna studentów I roku oraz opiekuna specjalności w ramach roku II.

Udział w Komitetach Organizacyjnych trzech konferencji polskich.

Kandydat jest członkiem 4-rech organizacji naukowych o profilu reprezentującym specjalizację Pana dra inż. Michała Marczyka. Pełnił też 5-cio krotnie rolę Edytora specjalistycznych czasopism i monografii.

Kandydat podaje też udział w aktywnościach na rzecz środowiska.

W ramach dyskusji należy stwierdzić, że aktywność naukowa i dokonania Kandydata wpisują się w obecną epokę określaną jako Big Data. Zasoby baz danych dotyczących nowotworów są ogromne. Konsumpcja tych danych stwarza nadzieję na rozpoznanie procesu

nowotworzenia. Metody stochastyczne radzą sobie z dużymi zbiorami danych identyfikując zależności i korelacje. Celem aktywności naukowej, w którą wpisuje się Kandydat koncentruje się na poszukiwaniach metod identyfikacji wczesnych etapów tego procesu. Jest to bardzo cenny cel. Obawiam się jednak, że bez rozpoznania podstawowego mechanizmu molekularno-komórkowego rozwiązania będą miały wyłącznie charakter cząstkowy. Terapia bez rozpoznania mechanizmu procesu nowotworzenia pozostaje w granicach poszukiwania na zasadzie prób i błędów. Stopień złożoności organizmu człowieka (w tym nawet pojedynczej komórki) jest bardzo wysoki. Dlatego jak długo mechanizm nie jest rozpoznany tak długo przewidywanie np. efektów ubocznych terapii pozostaje zagadką [Gatenby RA, Maini PK. Mathematical oncology: cancer summed up. Nature. 2003; 421(6921): 321. doi: 10.1038/421321a].

Zakładam, że umiejętności, jakie wykazuje Kandydat pozwolą w dalszej aktywności naukowej wprowadzić metody oparte na poszukiwaniu mechanizmu molekularnego procesu nowotworzenia. Projekt taki zdefiniowany w oparciu o znajomość procesów molekularnych i komórkowych zaproponowano w Systems Biology rozdz. 4. [<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-31557-2>] z dostępnym wstępnym programem symulującym układ zależności procesów opartym na sprzężeniach zwrotnych ujemnych gwarantujących homeostazę. Można tylko liczyć na rozwijanie tego sposobu interpretacji procesów zachodzących w organizmach żywych. Ich zaburzenie w postaci zaniku kontroli nadmiernego podziału komórek nowotworowych traktowane jest jako propozycja modelu nowotworzenia. Zjawisko to bowiem nie jest zaburzeniem lokalnym ale zaburzeniem w systemie zarządzania i komunikacji. Dotyczy więc kompleksowego zaburzenia organizacji całego złożonego systemu.

W podsumowaniu stwierdzam, że dorobek i osiągnięcia Kandydata można określić jako imponujący i wszechstronny w dziedzinie przez Jego specjalizację reprezentowany. Oceniam, że dorobek dra inż. Marcina Marczyka spełnia wymagania określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy Dz.U.2023.742 i wnoszę do Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna o dalsze procedowanie postępowania mającego na celu nadania stopnia doktora habilitowanego doktorowi inż. Michałowi Marczykowi w wymienionej dyscyplinie.

Kraków, 12.II.2024

  
Prof. dr hab. Irena Rotermań-Konieczna