

Prof. dr hab. Tiaza Bem

Recenzja

dorobku naukowego dr inż. Romana Jaksika w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk inżynieryjno- technicznych, w dyscyplinie inżynieria biomedyczna

Niniejsza recenzja została napisana na podstawie decyzji Rady Doskonałości Naukowej z dnia 12 g-udnia 2023 roku oraz uchwały nr 5/2024 Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna z dnia 11 stycznia 2024 roku o opracowanie recenzji w postępowaniu habilitacyjnym dr inż. Romana Jaksika. W trakcie formułowania tej opinii zostały wzięte pod uwagę wymogi prawne ujęte w ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku, art. 219, ustęp I pkt. 2, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Sylwetka Habilitanta

Dr inż. Roman Jaksik jest absolwentem Politechniki Śląskiej, gdzie w roku 2008 uzyskał stopień magistra w dziedzinie automatyki i robotyki prezentując pracę pt. „Wpływ niekodujących sekwencji końca 3' genów na stabilność transkryptu w komórkach poddanych działaniu promieniowania jonizującego.” Stopień doktora w dziedzinie biocybernetyka i inżynieria biomedyczna został mu nadany wraz z wyróżnieniem w roku 2013, na Politechnice Śląskiej w Gliwicach na podstawie rozprawy pt. „Analiza procesów regulacji ekspresji genów w komórkach poddanych działaniu promieniowania jonizującego”. W tymże roku został on zatrudniony w Katedrze Inżynierii i Biologii Systemów (wcześniej Zakład Inżynierii Systemów) Politechniki Śląskiej, gdzie pozostaje do dziś na stanowisku adiunkta.

Po-doktoranckie pobyty Habilitanta na uczelniach zagranicznych nie były długotrwałe i ograniczyły się do czterech miesięcznych staży w Stanach Zjednoczonych w takich ośrodkach jak Genetic Information Research Institute w Mountain View, oraz Uniwersytet w Houston.

Stáže te umożliwiły, jak sądzę, nawiązanie pewnych kontaktów i współpracy, gdyż dalsze badania Habilitanta wykonywane były w większości w dużych międzynarodowych zespołach badawczych. Kontynuował On prace badawcze w dziedzinie bioinformatyki, a więc w tym samym kierunku, w którym rozpoczął swoją drogę naukową w okresie studiów magisterskich i podczas prac nad doktoratem. Jego osiągnięcia naukowe zostały docenione już na wczesnych etapach jego kariery, a mianowicie w latach 2013-2015 otrzymał On Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za wybitne osiągnięcia dla doktorantów, Stypendium Fundacji na Łecz Nauki Polskiej w programie START dla młodych naukowców oraz Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców.

Ocena dorobku naukowo-badawczego zawartego w cyklu 13 tematycznie powiązanych prac pt. „Analiza i modelowanie dynamiki procesów zachodzących w żywych komórkach, w stanie zdrowia i chorobie, Z wykorzystaniem danych omicznych.”

Prace dr Romana Jaksika dotyczą różnych obszarów badawczych w dziedzinie bioinformatyki, takich jak analiza genomu czy miejsca i czasu aktywności genów, a także badania struktury i funkcji białek w liniach komórkowych. Celem tych prac jest zrozumienie mechanizmów regulacyjnych i interakcji między komponentami komórkowymi, co może pomóc w diagnozowaniu i leczeniu chorób o podłożu genetycznym, w tym nowotworowych, poprzez identyfikację biomarkerów i umożliwić zablokowanie konkretnych mechanizmów komórkowych i receptorów komórek, które stanowią tzw. cel molekularny. W badaniach tych stosuje dr Jaksik metody matematyczne i bioinformatyczne do analizy danych omicznych, uzyskanych głównie przy zastosowaniu tzw. technik sekwencjonowania nowej generacji oraz macierzy oligonukleotydowych.

Pracując w tych obszarach badawczych dr Jaksik uzyskał szereg ważnych wyników naukowych. Dorobek Habilitanta jest bardzo liczny, dlatego omówię tylko niektóre z Jego osiągnięć. Na przykład, w artykule „Detection and characterization of constitutive replication origins defined by DNA polymerase epsilon”, wymienionym na liście publikacji jako A1, wykorzystano dane omiczne sekwencjonowania całego genomu pozyskane od 20 osób do identyfikacji miejsc inicjacji procesu replikacji DNA w ludzkich nowotworach. Dzięki opracowaniu nowego algorytmu detekcji miejsc replikacji DNA, opartego na mutacjach, uzyskano wyniki wskazujące, iż te miejsca są wspólne dla różnych osób i typów nowotworów. W pracy tej dr Jaksik jest autorem m.in. implementacji nowego algorytmu detekcji miejsc replikacji DNA oraz autorem implementacji i pomysłodawcą algorytmu wykorzystanego do porównywania współrzędnych genomowych, uzyskanych różnymi innymi metodami.

Celem innej pracy zatytułowanej "Statistical Inference for the Evolutionary History of Cancer Genomes" (A2), było odtworzenie sekwencji zdarzeń genetycznych, które miały miejsce podczas wzrostu nowotworu. W badaniach tych tej zastosowano technologię sekwencjonowania DNA do identyfikacji mutacji somatycznych związanych z rakiem oraz narzędzia statystyczne bazujące na analizie częstości występowania sekwencji nukleotydowych tzw. widma częstotliwościowe pozycji, co umożliwiło wnioskowanie o kolejności zdarzeń genetycznych, które miały miejsce podczas powstawania genomów nowotworowych. Udział Habilitanta w tym projekcie obejmował wykonanie analizy bioinformatycznej danych, pochodzących z sekwencjonowania DNA, polegającej m. in. na detekcji wariantów somatycznych oraz identyfikacji zmian liczby kopii genów.

Na uwagę bez wątpienia zasługuje artykuł zatytułowany "The origin of bladder cancer from mucosal field effects" opublikowany w czasopiśmie iScience (A3), który również dotyczy zmian molekularnych zachodzących w trakcie ewolucji nowotworu. Celem tych badań było zrozumienie mechanizmów które przyczyniają się do inicjacji procesu raka pęcherza. Jak się uważa, zmiany

prowadzące do raka rozwijają się na skutek słabo poznanych zdarzeń molekularnych zachodzących w nienaruszonej tkance, zwanych efektami polowymi. Badanie multi-omiczne, w którym zastosowano m.in. techniki sekwencjonowania nowej generacji na poziomie DNA i RNA, pozwoliło zidentyfikować ponad 100 zaburzonych szlaków sygnałowych, charakteryzujących przejście od komórek efektu pola do inwazyjnego raka, a obejmujących procesy biologiczne, związane z odpornością organizmu oraz transformacją i różnicowaniem komórek. Ponadto, analiza grup mutacji doprowadziła do wniosku, że karcynogeneza pęcherza trwa 10-15 lat i można ją podzielić na fazy uśpione i postępujące, zależnie od rodzaju mutacji. Udział Habilitanta w tym projekcie polegał głównie na identyfikacji zmian w profilu ekspresji genów zachodzących w wyniku transformacji nowotworowej komórek pęcherza moczowego w oparciu o dane pochodzące z technologii RNA-seq. Analiza obejmowała kontrolę jakości danych, wstępne przetwarzanie oraz detekcję różnic w profilu ekspresji pomiędzy zebranymi grupami próbek.

W pozostałych pracach cyklu 13 tematycznie powiązanych prac (A4-AI O) podjęta została podobna tematyka. Wykorzystując m. in. komórki czerniaka, białaczek, nowotworów i jelita grubego oraz modelu mysiego analizowano dane omiczne w celu wykrycia zmian w komórkach, które mogą wpływać na rozwój chorób lub skuteczność terapii. Znaczenie badawcze tych prac jest duże. Jak chociażby, zbadanie dynamicznej interakcji między cząsteczkami miRNA i reaktywnymi formami tlenu a ekspresją genów w komórkach ludzkich narażonych na działanie promieniowania jonizującego (praca A6) czy opracowanie modelu matematycznego, który umożliwia identyfikację miRNA uczestniczących w odpowiedzi komórek na stres (praca A7).

Badania opisane w pracach AI-AIO to prace zespołowe, a udział Habilitanta w nich określa On sam w sposób następujący: „Przetwarzam dane, identyfikuję kluczowe czynniki regulujące oraz wykorzystuję modele matematyczne do opisu dynamicznych procesów zachodzących w komórkach. Jestem ponadto autorem kilku algorytmów m.in. służących do detekcji początków replikacji DNA w oparciu o wzorce mutacji oraz porównywania pozycji w genomie. Wymienione algorytmy opisałem w pracy AI, dotyczącej identyfikacji początków replikacji DNA w oparciu o wzorce mutacji somatycznych. Z tego opisu wynikałoby, że działania Habilitanta sprowadzają się do wykorzystania istniejących narzędzi bioinformatycznych i implementacji algorytmów. Czy jest On również pomysłodawcą tych algorytmów? Deklaruje to jedynie w przypadku pracy oznaczonej jako AI, cyt. „Jestem autorem implementacji i pomysłodawcą algorytmu wykorzystanego do porównywania współrzędnych genomowych, który jest rozszerzeniem algorytmu Needlemana- Wunscha.” Trochę brakuje tutaj działań Habilitanta o charakterze twórczym. Według deklaracji złożonych przez współautorów to oni są autorami hipotez i pomysłów badawczych. Z drugiej strony, współautorzy podkreślają ogromny wkład dra Jaksika w przeprowadzone badania i Jego wiodącą rolę w wykonaniu analiz i interpretacji otrzymanych wyników. Leader zespołu autorów pracy "The origin of bladder cancer from mucosal field effects", Prof. Czerniak, pisze nawet, iż dr Jaksik nie tylko „performed

extensive biostatistical analysis of the whole-organ mapping data” lecz także "participated in the conceptual design of the analytical plan for this major publication ” oraz „demonstrated leadership and prowess in interdisciplinary collaborative cancer research that have led to impactful scientific findings Trudno o głębsze pochwały. Sądzę zatem, że dr Jaksik może zbyt skromnie ocenił swój wkład w wykonane badania i chętnie wysłuchałabym Jego komentarzy np.

dotyczących metody porównywana współrzędnych genomowych, którą opracował.

Pozostałe prace wymienione w kontekście znaczącego wkładu w rozwój dyscypliny dotyczą kontroli jakości danych. Tematyka ta została podjęta w pracach AI 1-13 dotyczących wpływu czynników o podłożu technicznym na uzyskiwane poziomy sygnału w badaniach opartych o technologię RNA-seq oraz mikromacierze oligonukleotydowe. Dr Jaksik wykazuje m.in., iż kontrola jakości ma szczególne znaczenie w przypadku analizy danych metodami bazującymi na korelacji, regresji czy klasyfikacji. Co istotne, opracowana przez Habilitanta metodologia umożliwia identyfikację czynników wpływających na wiarygodność eksperymentów mikromacierzy, co może przyczynić się do poprawy dokładności i interpretacji pomiarów poziomu ekspresji genów (AI I, A 12). Ponadto, w pracy A13 dokonano optymalizacji sposobu przygotowywania bibliotek RNA-seq, co pozwala uzyskać znacznie więcej informacji z pojedynczego eksperymentu, przy jego niezmiennym koszcie.

Dr Jaksik jest wiodącym autorem w 7 spośród wszystkich 13 publikacji wchodzących w skład Jego osiągnięcia naukowego, tj, autorem pierwszym lub posiadającym dzielone współautorstwo na pozycji pierwszej. Do najważniejszych Jego prac, opublikowanych we wiodących czasopismach zaliczyć można następujące pozycje:

Bondaruk J, Jaksik R, wang Z, Cogdell D, Lee S, Chen Y, Dinh K, Majewski T, Zhang L, cao S, Tian F, Yao H, Kuś P, Chen H, Weinstein J, Navai N, Dinney C, Gao J, Theodorescu D, Logothetis C, Guo C, Wang W, McConkey D, Wei P, Kimmel M, Czerniak B: The origin of bladder cancer from mucosal field effects. *iScience*, 2022, 25(7), p. 104551 (IF: 6.107; punkty ministerialne: 20) — dzielone pierwsze autorstwo

Dinh K, Jaksik R, Kimmel M, Lambert A, Tavaré S: Statistical Inference for the Evolutionary History of Cancer Genomes. *Statistical Science*, 2020, 35(1), p. 129—144 (IF: 4.015; punkty ministerialne: 200) — dzielone pierwsze autorstwo

Jaksik R, Wheeler D, Kimmel M: Detection and characterization of constitutive replication origins defined by DNA polymerase epsilon. *BMC Biology*, 2023, 21(1), p. 41 (IF: 7.4; punkty ministerialne: 140)

Florez M, Matalall KA, Jeong Y, Ortinau L, Shafer P, Lynch A, Jaksik R, Kimmel M, Park D, King KY: Interferon Gamma Mediates Hematopoietic Stem Cell Activation and Mche Relocalization through BST2. *celi Reports*, 2020, 33(12), p. 108530 UF: 9.995; punkty ministerialne: 200)

Hormaechea-Agulla D, Matalall KA, Le D, Kain B, Long X, Kuś P, Jaksik R, Challen G, Kimmel M, King KY: Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling. *Cell Stem Cell*, 2021, S1934-5909(21), p. 00108-9 (IF: 25.269; punkty ministerialne: 200)

Jaksik R, Iwanaszko M, Rzeszowska-Wolny J, Kimmel M: Microarray experiments and factors which affect their reliability. *Biology Direct*, 2015, 10(46) (IF: 7.173; CT: 9; punkty ministerialne: 100)

Sumaryczny impact faktor cyklu prac AI-A13 wynosi, według listy JCR, 92.225. Habilitant jest ponadto autorem 7 publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej i 20 pozostałych publikacji, opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach. Dorobek ten jest znaczący. Ponadto imponujący jest udział Habilitanta w konferencjach, głównie prestiżowych konferencjach międzynarodowych. Dr Jaksik jest autorem 33 pełnych artykułów konferencyjnych i rozdziałów w monografiach (11 przed a 22 po uzyskaniu stopnia doktora) a liczba Jego wystąpień na konferencjach krajowych i międzynarodowych wynosi 27. Oddziaływanie prac naukowych opublikowanych przez Habilitanta jest bardzo dobre, o czym świadczą dane bibliometryczne, a mianowicie, wg. bazy Web of Science liczba Jego publikacji wynosi 75, sumaryczna liczba cytowań 778 (721 bez autocytowań) a Indeks Hirscha 15.

Podsumowując ocenę osiągnięcia naukowego dra Romana Jaksika stwierdzam, iż niewątpliwie stanowi ono znaczący wkład w rozwój dyscypliny inżynieria biomedyczna, a konkretnie w rozwój biocybernetyki. Dodam, iż w ostatniej dekadzie dużo uwagi poświęcono w społeczności naukowej analizie procesów regulacji ekspresji genów. Jednak złożoność takiej analizy często nie pozwala na rozszyfrowanie zawłości tych procesów. Niedawno, aby przezwyciężyć ten problem, w niektórych badaniach zaproponowano nowatorską strategię wykorzystującą sztuczną inteligencję do kompleksowej analizy sieci regulacyjnej genów. W niniejszym raporcie nie znalazłam odniesienia do tak obiecujących tendencji. Ciekawe byłoby, gdyby w dyskusji nad rozprawą habilitacyjną pojawiły się uwagi Habilitanta na temat tego nowego narzędzia badawczego.

Ocena działalności dydaktycznej i kształcenia kadry

Dr Jaksik sprawował opiekę jako promotor pomocniczy nad dwojgiem doktorantów, a mianowicie, mgr. inż. Pawłem Kusiem, tytuł rozprawy: „Models of cancer genome evolution used to evaluate the role of selection and occurrence of new mutations” oraz mgr inż. Małgorzatą Adamiec-Organisio, tytuł rozprawy: „Regulacja programowanej i nieprogramowanej śmierci komórkowej w różnych liniach komórkowych”. Oboje doktoranci obronili swoje prace w roku ubiegłym, przy czym jeden doktorat uzyskał wyróżnienie. Dr Jaksik prowadził też rozliczne zajęcia, wykłady i ćwiczenia w ramach studiów pierwszego i drugiego stopnia na kierunku Biotechnologia i Makrokierunek na Politechnice Śląskiej. Jego działalność na polu dydaktyki oceniam jako bardzo dobrą.

Istotna aktywność naukowa

Choć jak wspomniałam wyżej, dr Jaksik nie odbył klasycznego kilkuletniego stażu typu post-doc, a jedynie 4 miesięczne staże na uczelniach zagranicznych, nawiązał jednak szeroko zakrojoną współpracę międzynarodową z takimi ośrodkami jak Baylor College of Medicine, Anderson Cancer Center, St. Jude Children's Research Hospital, Columbia University, Cleveland Clinic która zaowocowała wieloma wspólnymi publikacjami. Habilitant współpracował również a instytucjami krajowymi, jak Instytut Genetyki Człowieka PAN, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach i w Krakowie, Gdański Uniwersytet Medyczny. Tak dynamiczna współpraca świadczy o Jego bardzo dobrej pozycji w środowisku naukowym, a ponadto o zdolnościach organizacyjnych i umiejętności pracy zespołowej, co zresztą podkreślają współpracownicy dra Jaksika w swoich oświadczeniach. Aktywność naukowa Habilitanta nie może zostać oceniona inaczej jak „istotna” także ze względu na ogromną liczbę 16 projektów badawczych finansowanych przez naukę polską, w których uczestniczył lub którymi kierował, a co w efekcie zaowocowało unaocznieniem idei czy pomysłów naukowych, które bez tego finansowania pozostałyby zamknięte w przestrzeni wirtualnej umysłów.

Konkluzja

Przedstawiony dorobek naukowy i pozostałe elementy ocenianej działalności dr inż. Romana Jaksika spełniają wymogi Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., jak również zwyczajowe wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego w dyscyplinie inżynierii biomedycznej, w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych. Wnioskuje zatem o nadanie Mu tego stopnia.

Bordeaux, 23 marca 2024 roku

Podpisała Tiaza Bem (podpis odręczny)