



prof. dr hab. Artur Jarmołowski
Zakład Ekspresji Genów
Wydział Biologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
ul. Umultowska 89
61-614 Poznań
tel.: 61 829 5959
faks: 61 829 5949
e-mail: artjarmo@amu.edu.pl

Poznań, 14.04.2014

**Ocena osiągnięcia naukowego, pozostałego dorobku naukowo-badawczego,
dydaktycznego i organizacyjnego dr Karola Kozaka, w związku z jego wnioskiem o
nadanie stopnia doktora habilitowanego**

Uwagi ogólne

Doktor Karol Kozak studiował na Politechnice Radomskiej oraz na Technicznym Uniwersytecie w Dreźnie, w Niemczech. Tytuł magistra w zakresie elektrotechniki i informatyki uzyskał w 2001 roku. W latach 2000-2001 pracował w firmie Deutsche Bahn, gdzie zajmował się programowaniem baz danych. W roku 2001 rozpoczął pracę w Instytucie Maxa Plancka w Monachium, w Niemczech. W tym czasie dr Karol Kozak zainteresował się zastosowaniami metody rozpoznawania obrazów oraz klasyfikacji tekstu, a także metodą uzyskiwania informacji dla złożonych zbiorów dokumentów tekstowych. Co więcej, był zaangażowany w przygotowanie systemu zarządzania publikacjami naukowymi wszystkich jednostek naukowych niemieckiego Towarzystwa Naukowego im. Maxa Plancka. Efektem tej pracy było stworzenie platformy eDoc. Ta niezwykle praktyczna baza danych gromadzi nie tylko manuskrypty, ale również dane numeryczne i graficzne opisujące wyniki biologiczne z poszczególnych instytutów Maxa Plancka zajmujących się biologią i medycyną.

W roku 2003 dr Karol Kozak otrzymał ofertę pracy na stanowisku naukowo-badawczym w Instytucie Maxa Plancka Biologii Molekularnej i Biotechnologii w Dreźnie,



w Niemczech. Tam zaczęła się, jak wynika z autoreferatu, trwająca do dziś przygoda habilitanta z procesem określanym najczęściej jako interferencja RNA (RNAi). W Dreźnie zetknął się on z problemami biologicznych badań wysokoprzepustowych, w których wykorzystuje się strategię RNAi. Głównym celem dr Karola Kozaka było zbudowanie systemu i opracowanie metod automatycznego rozpoznawania obrazów mikroskopowych komórek, w których wyciszono ekspresję określonych genów na drodze interferencji RNA. Ważnym wynikiem prac badawczych prowadzonych przez dr Karola Kozaka w Instytucie Maxa Plancka w Dreźnie było przygotowanie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Klasyfikacja danych z biologicznych analiz wieloprzepustowych za pomocą adaptacyjnych metod k-najbliższych sąsiadów”. Obrona rozprawy miała miejsce na Wydziale Informatyki Politechniki Śląskiej w 2007 roku, a promotorem pracy doktorskiej dr Karola Kozaka była prof. dr hab. inż. Katarzyna Stąpor. Zasadniczym celem przygotowanej przez habilitanta pracy doktorskiej było znalezienie relacji między strukturą związku chemicznego a jego biologiczną aktywnością w komórkach rakowych. Głównym osiągnięciem dr Karola Kozaka było wymodelowanie nowej funkcji jądra dla klasyfikatora wykorzystywanego w wysokoprzepustowych badaniach przesiewowych, funkcji która miała duży wpływ na precyzję klasyfikacji uzyskiwanych danych.

W roku 2006 dr Karol Kozak został poproszony przez dyrektora instytutu, w którym pracował o pokierowanie grupą bioinformatyczną zajmującą się zarządzaniem i analizą danych pochodzących z doświadczeń wielkoskalowych opartych na RNAi. Prace te zaowocowały stworzeniem sprawnego systemu zarządzania wynikami badań, który z powodzeniem został zastosowany w innych instytutach naukowo-badawczych.

Tak jak już wspomniałem wcześniej, najważniejszym nurtem zainteresowań dr Karola Kozaka były narzędzia umożliwiające skuteczne projektowanie siRNA precyzyjnie wyciszających ekspresję badanego genu. Narzędzie to było niezbędne przy przygotowaniu biblioteki krótkich RNA (siRNA), z których każdy był wysoce swoisty w stosunku do transkryptów pochodzących z określonego genu. Efektem tych zainteresowań było stworzenie wspólnie z dr Frankiem Buchholzem takiej biblioteki siRNA, którą następnie wykorzystano do



wykonania właściwych eksperymentów RNAi. Zarówno pierwszy, metodyczny, jak i drugi eksperymentalny etap tych badań zostały opisane w dwóch świetnych publikacjach, które ukazały się w *Nature Methods* i *Nature Cell Biology* w 2007 roku.

Praca w Instytucie Maxa Plancka w Dreźnie wyraźnie wpłynęła na przyszły naukowy rozwój dr Karola Kozaka. Przede wszystkim pogłębił on swoją wiedzę z zakresu biologii molekularnej, genetyki i metabolizmu RNA. W połączeniu z solidną wiedzą informatyczną, którą habilitant uzyskał na studiach, dało to doskonale podstawy umożliwiające dr Karolowi Kozakowi atakowanie ważnych zagadnień biologicznych wymagających użycia zaawansowanych narzędzi bioinformatycznych.

W roku 2006 dr Karol Kozak rozpoczął pracę w jednym z najlepszych instytutów europejskich, w prestiżowym szwajcarskim ETH. Został tam kierownikiem grupy zajmującej się zarządzaniem danymi generowanymi przez specjalnie powołaną jednostkę ETH wykonującą doświadczenia wysokoprzepustowe. Początkowo habilitant łączył pracę na ETH ze swoimi obowiązkami w Instytucie Maxa Plancka w Dreźnie, później skupił się jedynie na pracy w Szwajcarii. Wiosną 2008 roku dr Karol Kozak rozpoczął pracę nad ambitnym projektem stworzenia ogólnodostępnej, darmowej platformy, która umożliwiałaby zarządzanie bibliotekami RNAi, porządkowanie uzyskanych danych, ich wizualizację, segmentację obrazów mikroskopowych, a także zawierałaby narzędzia bioinformatyczne. Platforma taka została uruchomiona rok później, w roku 2009. Od momentu udostępnienia stworzonej przez dr Karola Kozaka platformy, grono jej użytkowników szybko rośnie; co więcej jest ona ciągle rozbudowywana i udoskonalana. Platforma jest zainstalowana w co najmniej 20 różnych jednostkach naukowych, a umieszczone na niej narzędzie sprawdziły się przy projektowaniu i wykonaniu wielu eksperymentów, w których korzystano z siRNA.

Dużą część swoich badań dr Karol Kozak poświęcił rozwojowi i testowaniu metod służących do pomiaru jakości wyników wysokoskalowych testów biologicznych. Udało mu się stworzyć nową metodę badania jakości testu, uwzględniającą nieliniowość złożonych danych mikroskopowych. Doktor Karol Kozak był także twórcą narzędzi do automatycznej analizy obrazów fluorescencyjnych. Wszystkie te osiągnięcia są udokumentowane artykułami



opublikowanymi w dobrych czasopismach naukowych. Ważnym osiągnięciem dr Karola Kozaka było także uruchomienie ogólnodostępnej bazy danych do zarządzania danymi typu obrazy fluorescencyjne, jak również służącej do analizy danych numerycznych. Baza ta została zintegrowana z opisanym przeze mnie wcześniej platformą i jest dostępna za darmo dla wszystkich badaczy stosujących RNAi. Doktor Karol Kozak prowadził również badania nad strukturą związków chemicznych mających wpływ na aktywność komórek. Dzięki tym pracom stworzył funkcję jądra dla związków chemicznych na bazie ich dystryktorów, która, podobnie jak jądra graficzne, pomaga usprawnić i zoptymalizować proces analizy danych pochodzących z doświadczeń wysokoprzepustowych zmierzających do identyfikacji związków o potencjalnym znaczeniu biologicznym.

Od roku 2012 do chwili obecnej dr Karol Kozak jest zatrudniony w Instytucie COMEDD, Fraunhofer oraz na Wydziale Medycznym Uniwersytetu w Dreźnie, w Niemczech. Nadal jednak ściśle współpracuje z ETH w Zurichu, w Szwajcarii.

Ocena osiągnięcia naukowego

W celu uzyskania stopnia doktora habilitowanego dr Karol Kozak przedstawił wyniki swoich badań naukowych, opublikowane w sześciu artykułach naukowych oraz jednym rozdziale w wydawnictwie książkowym. Wszystkie prace zostały opublikowane w latach 2007-2013, czyli po uzyskaniu przez habilitanta stopnia doktora. Doktor Karol Kozak zatytułował złożony cykl prac „Bioinformatyka interferencji RNA – wpływ jakości modelowania cząsteczek RNAi na przewidywanie nowych funkcji genów w komórkach ssaków”, co dobrze oddaje zawartość artykułów wybranych przez habilitanta jako osiągnięcie naukowe. Moja drobna uwaga dotyczy pojęcia „cząsteczki RNAi”, ponieważ jest ono dość ogólne i mylące – nie ma czegoś takiego jak cząsteczki RNAi, ponieważ interferencja RNA jest nazwą procesu. Rozumiem jednak, że to wynik skrótu myślowego, a autor miał na myśli cząsteczki biorące udział w RNAi, czyli po prostu siRNA. W przedstawionych do oceny pracach habilitant jest pierwszym autorem jedynie w 3 z nich (w tym w jednym przypadku jest to rozdział książki), w czterech pozostałych jego nazwisko znalazłem na trzecim miejscu listy autorów, przy czym w ostatnim, siódmym



artykule tego cyklu dr Karola Kozaka jest trzecim autorem, ale jego nazwisko pojawia się końcu listy autorów. Wszystkie przedstawione jako osiągnięcie naukowe artykuły ukazały się w niezłych czasopismach naukowych, a ich sumaryczny współczynnik istotności określany jako IF wynosi prawie 24. Prace zaproponowane przez autora jako osiągnięcie naukowe dotyczą metod bioinformatycznych służących do projektowania i analizowania danych pochodzących z eksperymentów wielkoskalowych, w których wykorzystuje się strategię RNAi.

W publikacji, która ukazała się w 2012 roku w *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* dr Karol Kozak wraz ze współpracownikami zaprezentował nową metodę służącą do redukcji skutków tak zwanego efektu „*off-target*”, czyli niespecyficznego wyciszania ekspresji dodatkowych genów, poza genem, którego funkcje chcemy badać. Stworzone w tym celu oprogramowanie nazwane SiDesigner, w połączeniu z dostępem do bazy sekwencji genomów różnych organizmów, wyszukuje sekwencję siRNA o minimalnym efekcie niepożądanego wyciszenia dodatkowych genów. Program ten jest niezwykle przydatny przy projektowaniu eksperymentów z zakresu genomiki funkcjonalnej. Również w 2012 roku dr Karol Kozak opublikował pracę w *Lecture Notes in Computer Science*, w której zaproponował metody do automatycznej detekcji genów, których ekspresja będzie wyciszona w wyniku działania danego siRNA. Jednak kluczowym, moim zdaniem, osiągnięciem dr Karola Kozaka są wyniki badań poświęconych rozwojowi metod służących do oceny jakości testu, uwzględniających nieliniowość złożonych danych mikroskopowych. Habilitant jest twórcą nowej metody „Kernelized Z’ Factor” do kontroli wyników wysokoprzepustowych eksperymentów biologicznych. Opracowana przez dr Karola Kozaka metoda została następnie wykorzystana przy badaniach eksportu podjednostki 60S rybosomu. Stosując technikę RNAi, habilitantowi udało się także prześledzić wnikanie bakterii *Salmonella* do wnętrza atakowanej przez nią komórki. Prace nad metodą Z’ Factor zaowocowały dwiema publikacjami w bardzo dobrym czasopiśmie *RNA Biology*, jedna z nich ukazała się w 2010 a druga w 2012 roku. Kontynuując swoje zainteresowania narzędziami służącymi do oceny jakości eksperymentów wysokoprzepustowych, habilitant opracował metodę i zintegrowane środowisko 1Click1View do interaktywnej wizualizacji danych pochodzących z eksperymentów wysokoprzepustowych.



Opis i charakterystyka 1Click1View znalazł się w artykule opublikowanym w *BioMed Research International*. W kolejnej pracy dr Karola Kozaka przedstawione do oceny jako osiągnięcie badawcze habilitant udowodnił, że jednym z powodów błędnego modelowania cząsteczek siRNA są dynamiczne zmiany w bazach danych wynikające głównie ze zmian anotacji genomów. Obserwacje te opisano w artykule, który został opublikowany w *Nucleic Acid Therapeutics*. Dużym osiągnięciem habilitanta było także zbudowanie ogólnodostępnej bazy danych RNAiAtlas, która ułatwia ocenę jakości siRNA, które badacze chcieliby zastosować. Opis tej oryginalnej i bardzo przydatnej bazy danych znalazł się w interesującym artykule opublikowanym w *Oxford Bioinformatics* w 2012 roku.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Karola Kozaka ma duże znaczenie dla szerokiej rzeszy naukowców wykorzystujących RNAi do wyciszania ekspresji badanych genów. Uważam, że dr Karol Kozak w pełni zasługuje na stopień doktora habilitowanego.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Przed uzyskaniem stopnia doktora dr Karol Kozak opublikował 13 prac naukowych, a po doktoracie 16. Artykuły te ukazały się w większości przypadków w dobrych czasopismach naukowych. Sumaryczny współczynnik IF prac, w których dr Karol Kozak jest współautorem wynosi ponad 91, co jest wynikiem bardzo dobrym. Prace te były cytowane 303 razy, a obliczony na tej podstawie tak zwany współczynnik Hirscha dr Karola Kozaka osiągnął wartość 7.

Uważam, że przedstawiony do oceny dorobek dodatkowy dr Karola Kozaka jest znaczący, a swoją wagą nie ustępuje pracom przedstawionym jako osiągnięcie naukowe. Dorobek naukowy habilitanta w pełni uzasadnia jego wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego.



Ocena dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego i organizacyjnego

Oprócz działalności naukowej dr Karol Kozak zajmował się także działalnością dydaktyczną i popularyzacją bioinformatyką wśród biologów eksperymentalistów. Habilitant prowadzi regularne wykłady na Uniwersytecie w Dreźnie, w Niemczech. Bardzo często jest także zapraszany do organizacji jedno- lub dwudniowych warsztatów poświęconych analizie obrazów mikroskopowych. Warsztaty takie składają się zawsze z wykładów oraz zajęć praktycznych. Doktor Karol Kozak jest także autorem książki zatytułowanej „Large Scale Data Handling in Biology” wydanej przez wydawnictwo *Ventus Publishing* w 2010 roku.

Habilitant wielokrotnie przedstawiał wyniki swoich badań na konferencjach naukowych. Był także zapraszany do wygłoszenia wykładu, co najlepiej świadczy o jego wysokiej pozycji naukowej.

Doktor Karol Kozak potrafi też zdobywać pieniądze na prowadzone przez siebie badania. Brał udział w realizacji wielu projektów europejskich, między innymi SystemX, Endotrack, Mitocheck czy RIGHT.

Stwierdzam, że osiągnięcia dydaktyczne, popularyzatorskie i organizacyjne dr Karola Kozaka uzasadniają jego wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Wnioski końcowe

Osiągnięcie naukowe, pozostały dorobek naukowy, a także dydaktyczny, popularyzatorski i organizacyjny dr Karola Kozaka oceniam pozytywnie. Habilitant udowodnił, że jest naukowcem, który samodzielnie potrafi prowadzić badania naukowe, a także umie zdobyć odpowiednie fundusze na realizację swoich pomysłów. Chciałbym w tym miejscu podkreślić upór i niezwykłą konsekwencję dr Karola Kozaka w rozwijaniu narzędzi bioinformatycznych służących do optymalizacji powszechnie obecnie stosowanych metod opartych na interferencji RNA. Nie mam wątpliwości, że dr Karol Kozak zasługuje na stopień doktora habilitowanego.



Wnioskuje do Rady Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego o nadanie
dr Karolowi Kozakowi stopnia doktora habilitowanego.

prof. dr hab. Artur Jarmołowski