



Warszawa: 28.10.2017

**Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n.
technicznych Roberta Milewskiego w związku z wnioskiem o nadanie
stopnia naukowego doktora habilitowanego**

Dr Robert Milewski ukończył studia w Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku, uzyskując dyplom magistra matematyki, z wyróżnieniem, w roku 1996. Po studiach podjął pracę jako asystent w Zakładzie Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej w Białymstoku, w której był zatrudniony do roku 1998. Następnie, również jako asystent, pracował w Instytucie Informatyki Uniwersytetu w Białymstoku. Doktorat nauk technicznych w dyscyplinie informatyka uzyskał w roku 2008 w Wydziale Informatyki Politechniki Białostockiej na podstawie pracy: „Algorytmy analizy systemu wspomaganie dedukcji formalnej”. Po uzyskaniu stopnia doktora kontynuował do roku 2010 pracę w Instytucie Informatyki Uniwersytetu w Białymstoku jako adiunkt, piastując równocześnie funkcję zastępcy dyrektora instytutu. W 2008 roku podjął również pracę, jako adiunkt, w Zakładzie Statystyki i Informatyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w którym jest obecnie nadal zatrudniony.

Ocena dorobku naukowego z uwzględnieniem oceny osiągnięcia naukowego: "Parametry morfokinetyczne w ocenie potencjału rozwojowego i implantacyjnego zarodków w procesie leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie"

Tematyka prac badawczych Kandydata jest różnorodna. Łączy zagadnienia związane z rozrodem (ginekologia, endokrynologia ginekologiczna i rozrodu, medycyna rozrodu i biologia rozrodu) oraz biostatystyki, będącej źródłem zaawansowanych metod, pozwalających na możliwe najdokładniejsze wydobycie informacji, dokonanie analiz, porównań czy stworzenie modeli w trakcie prowadzonych badań. Na taki dualizm naukowy pozwoliło Dr Milewskiemu zatrudnienie zarówno w Akademii Medycznej a później w Uniwersytecie Medycznym jak i w Instytucie Informatyki Uniwersytetu w Białymstoku, w których mógł realizować swoje zainteresowania i pasje. Z jednej strony pogłębiał wiedzę w zakresie medycyny rozrodu, z którą był związany od początku swej naukowej działalności, z drugiej zaś poznawał tajniki matematyki i informatyki, skupiając się na zagadnieniach sztucznej inteligencji i automatyzacji rozumowań, co dało możliwość korzystania w dalszej pracy naukowej z narzędzi, jakimi dysponuje biostatystyka. W latach 1997- 2008 był wykonawcą lub kierownikiem 7 międzynarodowych i krajowych projektów badawczych z

zakresu sztucznej inteligencji, modeli matematycznych, zarządzania wiedzą matematyczną. Okres pracy nad zagadnieniami informatycznymi skutkowało uzyskaniem przez Habilitanta stopnia doktora informatyki, za rozprawę doktorską dotyczącą sztucznej inteligencji i systemów automatyzacji rozumowań. Od tego momentu, posiadając podstawy wiedzy z dziedziny rozrodczości oraz umiejętność zastosowania zaawansowanych metod biostatystycznych, rozpoczął pracę naukową w sferze, która go pasjonowała od początku. Zastosowane w badaniach medycznych unikalne metody data-mining i algorytmy sztucznej inteligencji, pozwalały na wydobywanie informacji czy odnajdywanie zależności niemożliwych do badania za pomocą dotychczasowych, standardowych metod. Główna tematyka badań Habilitanta dotyczyła zagadnień poprawy skuteczności leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego, a ich celem była identyfikacja czynników prognostycznych tego leczenia. Ponadto, Kandydat badał wpływ wyznaczonych parametrów na wyniki leczenia, co w konsekwencji pozwalało na stworzenie skutecznych modeli predykcyjnych. Poznanie czynników odpowiedzialnych za powodzenie, czy też niepowodzenie leczenia i zdolność przewidzenia wyniku mogły mieć wpływ na zmianę postępowania, czy dobór odpowiednich procedur, podnosząc w ten sposób skuteczność leczenia. Uzyskiwane wyniki były na bieżąco publikowane, jak też prezentowane na konferencjach naukowych. Pokłosiem tych nowatorskich badań była realizacja kolejnych kilkunastu krajowych i międzynarodowych grantów naukowych oraz projektów statutowych, prezentacja dorobku podczas 89 naukowych zjazdów krajowych i 27 międzynarodowych oraz bardzo liczne publikacje w wysoko impaktowanych czasopismach medycznych. Dr Robert Milewski jest autorem lub współautorem 115 publikacji naukowych, w tym 112 oryginalnych prac twórczych, 3 prac przeglądowych i 116 doniesień zjazdowych. Pięć publikacji naukowych stanowi wskazane osiągnięcie naukowe (4 oryginalne prace twórcze i 1 praca przeglądowa). Sumaryczny Impact Factor wszystkich prac wynosi 114,067. Łączna punktacja MNiSW - 1760. Sumaryczny Impact Factor oryginalnych prac twórczych to 108,471, a punktacja MNiSW - 1690. Sumaryczny Impact Factor prac przeglądowych wynosi 5,596, a punktacja MNiSW - 70. Liczba cytowań: Web of Science: 285 (all databases), 244 (core collection). Indeks Hirscha: Web of Science: 9 (all databases), 8 (core collection).

W skład przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego wchodzi 5 prac, których pierwszym autorem jest Kandydat (prace poniżej). Łączny Impact Factor powyższych prac wynosi 8,72, a łączna punktacja MNiSW – 105.

1. Robert Milewski, Jan Czerniecki, Agnieszka Kuczyńska, Bożena Stankiewicz, Waldemar Kuczyński (2016) Morphokinetic parameters as a source of information concerning embryo developmental and implantation potential. *Ginekologia Polska*. 87: 677-684. Impact Factor: 0,609

2. Robert Milewski, Paweł Kuć, Agnieszka Kuczyńska, Bożena Stankiewicz, Krzysztof Łukaszuk, Waldemar Kuczyński (2015) A predictive model for blastocyst formation based on morphokinetic parameters in time-lapse monitoring of embryo development. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 32: 571-579.

3. Robert Milewski, Anna Justyna Milewska, Agnieszka Kuczyńska, Bożena Stankiewicz, Waldemar Kuczyński (2016) Do morphokinetic data sets inform pregnancy potential? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 33: 357-365. Impact Factor: 1,858

4. Robert Milewski, Agnieszka Kuczyńska, Bożena Stankiewicz, Waldemar Kuczyński (2017) How much information about embryo implantation potential is included in morphokinetic data? A prediction model based on artificial neural networks and principal component analysis. *Advances in Medical Sciences*. 62: 202-206. Impact Factor: 1,211

5. Robert Milewski, Anna Ajduk (2017) Time-lapse imaging of cleavage divisions in embryo quality assessment. *Reproduction*. (przyjęta do druku) DOI: 10.1530/REP-17-0004. Impact Factor: 3,184

W pierwszej pracy, będącej jakby wstępem do cyklu Habilitant skupił się na badaniu parametrów morfokinetycznych hodowanych zarodków. W skład oceny wchodzi ich budowa, świadcząca o ich potencjale rozwojowym oraz badania nad dynamiką tego rozwoju, z zastosowaniem obrazowania time-lapse w wprowadzonych w ostatnich latach embrioskopach. Podsumowując, parametry morfokinetyczne są powiązane z potencjałem rozwojowym i implantacyjnym zarodków i mogą być brane pod uwagę w procesie konstruowania modeli predykcyjnych, przewidujących rozwój zarodka do stadium blastocysty, czy też uzyskanie ciąży. W pracy drugiej skupił się na określeniu możliwości wczesnej oceny potencjału rozwojowego zarodków. W literaturze pojawia się hipoteza, że przedłużona hodowla zarodków (do 5-6 doby) może mieć negatywny wpływ na ich potencjał reprodukcyjny, oczywiście wiąże się także z wyższymi kosztami leczenia. Habilitant próbował określić jakie wartości parametrów morfokinetycznych odpowiadają najwyższemu odsetkom rozwoju do blastocysty i wykazał, że obrazowanie time-lapse daje nowe możliwości oceny wczesnego rozwoju zarodków podczas pierwszych jego podziałów mitotycznych. Parametry morfokinetyczne pozwalają na stworzenie modelu, który już w 2-3 dniu hodowli z dużą skutecznością potrafi wskazać zarodki mające potencjał aby rozwinąć się do stadium blastocysty, co z kolei może pozwolić na skrócenie czasu hodowli w warunkach *in vitro* z 5-6 do 2-3 dni. W kolejnych dwóch pracach prezentuje możliwości przewidywania implantacji zarodka na podstawie informacji zawartej w parametrach morfokinetycznych. Zdaniem Autora informacja morfokinetyczna pozwala nie tylko na skuteczne przewidywanie rozwoju zarodków do stadium blastocysty, ale także powodzenia implantacji. Do stworzenia modelu o istotnej sile predykcyjnej należy, zdaniem Habilitanta, posłużyć się zaawansowanymi metodami biostatystycznymi, np. z kategorii data-mining. Autor stwierdza, iż niższa siła predykcyjna modelu związana jest z wpływem innych czynników odpowiedzialnych za implantację, nie uwzględnionych w prezentowanym modelu, jak na przykład gotowość endometrium macicy na przyjęcie i zagnieżdżenie zarodka. Habilitant uważa, że można podjąć próby wykorzystania stworzonych modeli w praktyce klinicznej, co pozwoliłoby zwiększyć skuteczność leczenia. Ich rozbudowanie o dodatkowe zmienne (np. o wspomnianą receptywność endometrium) może pozwolić na osiągnięcie jeszcze wyższej siły predykcyjnej przewidywania implantacji. Piąta praca jest jakby podsumowaniem dotychczasowych badań Dr Milewskiego. Zawiera wyjaśnienie biologicznego znaczenia parametrów

morfokinetycznych, a także pokazuje w jaki sposób można je wykorzystać do modelowania wyników reprodukcyjnych. Praca zawiera aktualny stan badań na temat morfokinetycznych procedur oceny zarodków. Porównana została skuteczność modeli predykcyjnych, opartych na różnych metodach analizy biostatystycznej. Przedstawione zostały także algorytmy morfokinetyczne stosowane w różnych laboratoriach do przewidywania rozwoju przedimplantacyjnego, ploidii, implantacji czy ciąży klinicznej. Na koniec przedyskutowane zostały wymagania które należy spełnić, aby rozwijane w różnych ośrodkach i lokalnie weryfikowane algorytmy oceny zarodków przekształcić w uniwersalny i skuteczny model o wysokiej sile predykcyjnej.

Prace prezentowane w osiągnięciu naukowym są niezmiernie ciekawe i bardzo wartościowe. Wnoszą bowiem bardzo istotne, z punktu widzenia naukowego ale i praktycznego, elementy wiedzy dotyczące leczenia niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Proponowane przez Habilitanta modele matematyczne, które na podstawie parametrów morfokinetycznych hodowanych zarodków z dużym prawdopodobieństwem mogą przewidzieć ich potencjał implantacyjny a co za tym idzie- ciążę, są ze wszech miar innowacyjne i nowatorskie. Bardzo istotne znaczenie kliniczne, poza wykorzystaniem stworzonych modeli w praktyce, mają również, wykazane przez Dr Milewskiego, zjawiska nietypowe, możliwe do wykrycia podczas obserwacji time-lapse takie jak podziały bezpośrednie, podziały odwrotne, czy nieprawidłowe przestrzenne ułożenie blastomerów. Mogą one być oznaką zaburzonego potencjału rozwojowego zarodków.

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe Dr Roberta Milewskiego oceniam bardzo wysoko. Wnosi ono do nauki polskiej i światowej wiele bardzo istotnych elementów, a wykorzystanie prezentowanych wyników oraz wniosków z nich wypływających pozwoli z pewnością na poprawę skuteczności zapłodnienia pozaustrojowego i umożliwi kontynuację badań w celu jeszcze większego usprawnienia leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie.

Pozostały dorobek naukowy Kandydata jest różnorodny co nie zmniejsza jego wartości i bardzo wysokiej oceny recenzenta. Większość prac dotyczy zagadnień poprawy skuteczności leczenia niepłodności. Kandydat analizował profil demograficzny pacjentów leczonych z powodu niepłodności i wpływ czynników demograficznych na skuteczność leczenia biorąc pod uwagę zmiany zachodzące w kolejnych analizowanych latach. Przedstawiał model stworzony w oparciu o jedną z najpopularniejszych w medycynie metod sztucznej inteligencji – sztucznych sieci neuronowych (ANN), prognozujący uzyskanie ciąży na podstawie podstawowych danych gromadzonych podczas leczenia (badania podmiotowe kobiety i mężczyzny, ocena morfologiczna zarodków itp.). Model niemal z 90% skutecznością przewidywał brak ciąży, zatem może on być stosowany do predykcji niepowodzenia leczenia. Wskazał wyższość modeli opartych o sztuczne sieci neuronowe nad standardowymi metodami biostatystycznymi. Przedstawił model przewidywania ciąży klinicznej oparty na analizie dyskryminacyjnej, stworzony na danych z 610 cykli leczenia niepłodności. Zastosowana metodologia pozwoliła na stworzenie schematu pozwalającego na przydział pacjentek do grup o różnym odsetku uzyskanych ciąż, na podstawie wartości parametrów rejestrowanych podczas leczenia. Co warto podkreślić, jedna z grup charakteryzowała się skutecznością leczenia na poziomie 72%. Kandydat zajmował się

również zagadnieniem wpływu czynności skurczowej macicy na implantację zarodka w procesie leczenia niepłodności. Kolejne zagadnienie, które stało się celem badań było niezstąpienie jąder (wnętrostwo) i wpływ czynników środowiskowych na jego etiopatogenezę. Habilitant współpracuje także z zespołami prowadzącymi badania na modelach zwierzęcych. Dodatkową płaszczyzną pracy naukowej Dr Milewskiego jest współpraca z lekarzami onkologami zajmującymi się: badaniami czynników limfangiogenezy w raku przelyku, analizie metylacji dwóch genów supresorowych DAPK i RASSF1A metodą PCR w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz oceną skuteczności terapii chorób przyzębia. W swoich badaniach Habilitant zajmuje się także rozwijaniem metod biostatystycznych, poszukiwaniem połączeń różnych metod rozwiązujących określone problemy, czy też doбором odpowiednich zestawów metod do specyficznych sytuacji klinicznych. Zdobyte umiejętności wykorzystuje w realizacji badań w zakresie pozaustrojowego zapłodnienia jak i wymienionych innych dyscyplinach medycznych. Bardzo wysoka ocena dorobku naukowego Kandydata, podkreślona wysokim indeksem cytowań, zaowocowała uzyskaniem kilkudziesięciu grantów i projektów statutowych, w których Dr Milewski był kierownikiem lub współwykonawcą. Dotyczyły one zarówno tematyki sztucznej inteligencji i automatyzacji rozumowań, informatycznych systemów wspomagania postępowania medycznego jak i nowych metod analizy skuteczności leczenia niepłodności metodami zapłodnienia pozaustrojowego. Dr Milewski jest aktywnym członkiem pięciu towarzystw naukowych. Za działalność naukową Kandydat otrzymał łącznie jedenaście nagród JM Rektora Uniwersytetu w Białymstoku oraz JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w tym 4 nagrody I stopnia.

Ocena działalności dydaktycznej

W latach 2008-2010 w Uniwersytecie w Białymstoku Habilitant brał udział w modyfikacji programów nauczania na studiach I-go stopnia oraz w przygotowaniu programu nauczania studiów II-go stopnia. Obecnie prowadzi zajęcia na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku na wszystkich poziomach studiów (I-go i II-go stopnia, studia jednolite, studia doktoranckie). Jest kierownikiem studiów podyplomowych w języku angielskim „Biostatistics – applications of statistics in clinical medicine, biology, and public health” w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Był promotorem 7 prac magisterskich na Uniwersytecie w Białymstoku oraz 9 prac magisterskich na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Jest opiekunem Koła Naukowego przy Zakładzie Statystyki i Informatyki Medycznej na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Kandydat jest organizatorem corocznych warsztatów dydaktycznych dla Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Był promotorem pomocniczym doktoratu lek. Moniki Łukasiewicz pt. „Bisfenol A (BPA) u ciężarnej i płodu a funkcja jądra noworodka męskiego” na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Jest lauratem dwóch nagród JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za działalność dydaktyczną.

Ocena działalności organizacyjnej zawodowej i międzynarodowej

W latach 2012-2016 Kandydat pełnił funkcję przewodniczącego Wydziałowej Komisji d/s Programów Nauczania i Praktyk Zawodowych. W latach 2013-2016 wspólnie z prof. dr hab. Waldemarem Kuczyńskim prowadził prace analityczne w Rządowym Programie Ministerstwa Zdrowia „Leczenie niepłodności metodą zapłodnienia pozaustrojowego na lata 2013-2016”. W latach 2013-2015 był członkiem zarządu, a od 2015 roku wiceprezesem Polskiego Innowacyjnego Klastra Medycznego PIKMed. Habilitant jest członkiem Komitetu Naukowego corocznej konferencji „Technologie Eksploracji i Reprezentacji Wiedzy”. Brał udział w Komitecie Naukowym Konferencji „Bariery i Szanse Informatyzacji w Ochronie Zdrowia” oraz w Komitetach Organizacyjnych konferencji: „Innovative Technologies for Medicine ITMED” , „Development of Scientific Cooperation in Reproductive Medicine Research” oraz „Morphokinetics as a new source of information in reproductive medicine”. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Biologii Rozrodu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii, Międzynarodowego Towarzystwa Biostatystyki Klinicznej, Polskiego Towarzystwa Logiki i Filozofii Nauki oraz Polskiego Towarzystwa Informatycznego, gdzie pełni funkcję we władzach naczelnych – wiceprzewodniczącego Głównej Komisji Rewizyjnej, funkcję przewodniczącego Komisji ds. Współpracy z Parkami Naukowo-Technologicznymi oraz wiceprzewodniczącego Sekcji Analizy Danych. Należy także do Stowarzyszenia na Rzecz Doskonalenia Współczesnych Metod Diagnostyki i Leczenia Niepłodności „Dziecko”. Jest Redaktorem Naczelnym serii Logical, Statistical and Computer Methods in Medicine czasopisma Studies in Logic, Grammar and Rhetoric (15 pkt MNiSW). Pełni także funkcję Deputy/Managing Editor czasopisma Studies in Logic, Grammar and Rhetoric (15 pkt MNiSW). Jest edytorem statystycznym czasopisma Progress in Health Sciences (6 pkt MNiSW) oraz członkiem Editorial Board czasopisma Austin Journal of InVitro Fertilization. Recenzował 29 prac naukowych w kilkunastu czasopismach międzynarodowych i kilku krajowych, dotyczących głównie tematyki medycyny rozrodu i biologii rozrodu, m.in.: Systems Biology in Reproductive Medicine, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Reproductive Biology and Endocrinology, Journal of Family Planning and Reproductive Health Care.

Posumowanie

Łączna ocena działalności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej Habilitanta jest bardzo pozytywna. Godną pochwałą jest ogromna konsekwencja Kandydata w realizacji szerokich zainteresowań naukowych stanowiących istotny wkład w rozwój zarówno nauk informatycznych jak i nauk medycznych. Aktywny, czynny udział w międzynarodowych konferencjach naukowych, współorganizowanie współpracy międzynarodowej, recenzowanie naukowych artykułów oraz powierzane Mu funkcje potwierdzają bardzo wysoką i ustabilizowaną pozycję Habilitanta w tych dziedzinach wiedzy. Dorobek naukowy jaki osiągnął, jest w ogromnej mierze nowatorski i oryginalny i godny pochwały oraz podziwu, a przedstawione w autoreferacie dalsze plany badawcze i współpracy międzynarodowej pozwalają mieć nadzieję na jego dalsze wzbogacenie.

W mojej ocenie dokonania Kandydata ze wszech miar spełniają ustawowe wymogi i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Dr Roberta Milewskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



**KIEROWNIK
Zakładu Pielęgniarstwa
Chirurgicznego, Transplantacyjnego
i Leczenia Pozaustrojowego**

prof. dr hab. n. med. Piotr Malkowski