Warszawa dn. 22.09.2026 r.

Prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek
Pracownia Patomorfologii
Zakład Diagnostyki Hematologicznej
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14
02-776 Warszawa
Email. mprochororec@ihit.waw.pl

Recenzja

Rozprawy na stopień doktora

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Anny Płotki

pt.

„Kompleksowa ocena zaburzeń genetycznych u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową"

Wstęp

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest nowotworem z prekursorowych komórek B zajmującym szpik i krew obwodową. Rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B opiera się na łącznej ocenie cech morfologicznych oraz immunofenotypowych. Dalsza klasyfikacja choroby bazuje obecnie przede wszystkim na identyfikacji określonych nieprawidłowości cytogenetycznych i/lub molekularnych. Podtypy genetyczne stanowią podstawę aktualnych klasyfikacji i mogą korelować z charakterystycznymi cechami morfologicznymi, immunofenotypowymi oraz klinicznymi, niosąc istotne implikacje prognostyczne i/lub terapeutyczne. Jednym z podtypów molekularnych charakteryzującym się niekorzystnym rokowaniem jest B-ALL z cechami podobnymi do *BCR::ABL1* (BCR::ABL1-like ALL). Jest to nowotwór z limfoblastów linii B, który charakteryzuje się zmianami w DNA indukującymi fenotyp podobny do B-ALL z fuzją BCR::ABL1, ale pozbawiony patognomonicznej rearanżacji *BCR::ABL1*. Zmiany molekularne leżące u podłoża BCR::ABL1-like ALL nadal stanowią przedmiot intensywnych badań, ze względu na ich potencjalne znaczenie w kontekście rozwoju terapii celowanych.

Publikacje stanowiące podstawę postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora

Podstawę postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora stanowi cykl trzech publikacji naukowych, w których doktorantka pełni rolę pierwszej i wiodącej autorki. Czasopisma, w których opublikowano prace wchodzące w skład cyklu, uzyskały łącznie 250 punktów według wykazu MEiN, a suma współczynników Impact Factor dla tych publikacji wynosi 5,6. Przedstawiono następujące publikacje:

1. Płotka Anna, Lewandowski Krzysztof. BCR/ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: From Diagnostic Approaches to Molecularly Targeted Therapy. Acta Haematologica 2022;145(2):122-131. doi: 10.1159/000519782.
2. Płotka Anna, Przybyłowicz-Chalecka Anna, Korolczuk Maria, Kanduła Zuzanna, Ratajczak Błażej, Kiernicka-Parulska Jolanta, Mierzwa Anna, Godziewska Katarzyna, Jarmuż-Szymczak Małgorzata, Gil Lidia, Lewandowski Krzysztof. BCR::ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: a single institution experience on identification of potentially therapeutic targetable cases. Molecular Cytogenetics. 2023 Jul 3;16(1):14. doi: 10.1186/s13039-023-00645-1.
3. Płotka Anna, Marcinkowska-Swojak Małgorzata, Rakoczy Magdalena, Zeńczak Michał, Litowczenko Weronika, Koralewska Natalia, Kanduła Zuzanna, Gil Lidia, Handschuh Luiza, Lewandowski Krzysztof. Genomic characterization of resistant and relapsed adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Journal of Applied Genetics 2026. doi: 10.1007/s13353-026-01057-8.

Cel pracy

Cel pracy został sformułowany precyzyjnie i obejmował kompleksową ocenę zaburzeń genetycznych u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową (B-ALL). Badania podjęte przez Doktorantkę zmierzały do opracowania algorytmu diagnostycznego identyfikującego przypadki BCR::ABL1-like ALL z wykorzystaniem metod cytogenetycznych i molekularnych, a następnie zastosowania opracowanego algorytmu do analizy materiału genetycznego pacjentów z rozpoznaniem B-ALL. Kolejnym celem była analiza całogenomowa materiału genetycznego tych pacjentów, z uwzględnieniem podtypów immunologicznych oraz cytogenetyczno-molekularnych białaczki, a także odpowiedzi na leczenie, ze szczególnym uwzględnieniem identyfikacji zmian patogennych w poszczególnych przypadkach. Przeprowadzone badania mają istotną wartość poznawczą i aplikacyjną. Podtypy B-ALL, w tym BCR::ABL1-like mogą charakteryzować się

zróżnicowanym przebiegiem klinicznym pomimo określonej charakterystyki immunofenotypowej i molekularnej. Zastosowanie indywidualnego profilowania molekularnego może zatem mieć istotne znaczenie dla lepszego scharakteryzowania biologii choroby oraz w przyszłości wspierać personalizację postępowania terapeutycznego.

Omówienie wyników i wniosków z publikacji

Pierwsza z cyklu publikacji pt. „*BCR/ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: From Diagnostic Approaches to Molecularly Targeted Therapy*" jest pracą poglądową przedstawiająca aktualny stan wiedzy na temat biologii i heterogennego podłoża molekularnego BCR::ABL1-like ALL. Na uwagę zasługują aktualne propozycje algorytmów diagnostycznych pomocnych w identyfikacji BCR::ABL1-like ALL.

Drugą pracą w cyklu publikacji pt. „*BCR::ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: a single institution experience on identification of potentially therapeutic targetable cases*" jest praca oryginalna, której celem było opracowanie praktycznego, zintegrowanego algorytmu diagnostycznego umożliwiającego identyfikację przypadków BCR::ABL1-like ALL cytometrię przepływową, klasyczne badania cytogenetyczne, badania techniką FISH oraz ukierunkowane analizy molekularne Badania przeprowadzono na grupie 71 pacjentów z rozpoznaniem B-ALL. Podtyp BCR::ABL1-like ALL zidentyfikowano u 6 pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowany algorytm diagnostyczny pozwala na skuteczną identyfikację przypadków BCR::ABL1- like ALL w warunkach ograniczonej dostępności kosztownych technologii, takich jak NGS.

Trzecią pracą z cyklu publikacji jest praca oryginalna pt. „*Genomic characterization of resistant and relapsed adult B-cell acute lymphoblastic leukemia*" będąca retrospektywnym badaniem materiału genetycznego pacjentów z B-ALL za pomocą analizy całogenomowej DNA (WGS). W badaniu wykazano, że mutacje genów zaangażowanych w regulację aktywności kinaz tyrozynowych mogą stanowić istotny mechanizm patogenetyczny odpowiedzialny za oporność na leczenie oraz nawroty choroby. W ramach przeprowadzonej analizy nie udało się określić unikalnego dla BCR::ABL1-like ALL wzorca mutacyjnego, który mógłby uzupełniać proponowane algorytmy diagnostyczne tego podtypu choroby.

Przedstawione wnioski z publikacji znajdują odzwierciedlenie w wynikach przeprowadzonych badań i pozostają spójne z założonymi celami pracy. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę wskazują, że opracowany algorytm diagnostyczny umożliwia identyfikację przypadków BCR::ABL1-like ALL, co może mieć szczególne znaczenie w ośrodkach, w których dostęp do zaawansowanych i czasochłonnych metod diagnostycznych, takich jak

NGS, jest ograniczony. Analiza całogenomowa DNA pacjentów z B-ALL potwierdziła heterogenność genetyczną tej choroby oraz pozwoliła na identyfikację mutacji w genach związanych m.in. z naprawą DNA, sygnalizacją kinazową i remodelowaniem chromatyny. Zmiany te stwierdzono w grupie pacjentów, u których obserwowano oporność na leczenie lub nawrót choroby, co wskazuje na potencjalne znaczenie tych zaburzeń w kontekście niekorzystnego przebiegu klinicznego.

Uwagi

Z perspektywy recenzenta nie mam istotnych uwag, ponieważ publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, które ukazały się w renomowanych, punktowanych czasopismach medycznych uzyskały już pozytywne recenzje. Publikacje mają duży potencjał aplikacyjny, ponieważ wytyczają nowe kierunki diagnostyki i potencjalnie terapii u dorosłych chorych a ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową.

Wniosek końcowy

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574) i stanowi oryginalny dorobek naukowy Autorki, dlatego mam przyjemność wystąpić do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Anny Płotki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką jakość przeprowadzonych badań, duże znaczenie poznawcze i aplikacyjne uzyskanych wyników wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek

prof. dr hab. n. med.
Monika Prochorec-Sobieszek
SPECJALISTA PATOMORFOLOG
9459241

Warszawa, 22 września 2026