**Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Mielęckiego**
**ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**
ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice
**ODDZIAŁ HEMATOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU**
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, tel.: 032 256 28 58, centrala: 032 259 12 00
e-mail: ohits@spskm.katowice.pl / klinhem@sum.edu.pl
http://hematologia.katowice.sum.edu.pl/
**Lekarz Kierujący Oddziałem:**
**Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig**
EBMT Accredited Unrelated Donor Marrow Transplant and Harvest Centre No. 677;
CIBMTR Team Number 283; NMDP Accredited Transplant Centre 471
Accredited Centres: PL K 07 for CAR-T therapy KYMRIAH (*tisagenlecleucel*); for CAR-T therapy YESCARTA *(axicabtagene ciloleucel),*
Accredited Centres: for CAR-T therapy TECARTUS *(brexucabtagene autoleucel);* for CAR-T therapy BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)

Katowice, dnia 03.07.2026

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarki Anny Płotki pt. „Kompleksowa ocena zaburzeń genetycznych u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową"**

Doktorantka ukończyła z wyróżnieniem (Medal Rektora dla najlepszych studentów) studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w 2019 roku. Działalność naukową rozpoczęła jeszcze w okresie studiów w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej pod opieką prof. Katarzyny Derwich, koncentrując się na problematyce ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Następnie, pod kierunkiem prof. Krzysztofa Lewandowskiego, rozwijała badania nad molekularnym podłożem ALL u dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń genetycznych jako potencjalnych celów terapii spersonalizowanej.

Była kierownikiem projektu badawczego finansowanego w ramach Dużego Grantu Badawczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (SDUM-GB13/03/21) oraz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

Dotychczasowy dorobek naukowy Kandydatki obejmuje 9 publikacji w czasopismach indeksowanych w bazie JCR, w tym 6 z pierwszym autorstwem. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) publikacji wynosi 17,4, liczba cytowań 58, a indeks Hirscha 4. Wyniki swoich badań prezentowała na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, zarówno w formie doniesień plakatowych, jak i prezentacji ustnych.

W skład cyklu publikacji wchodzą 2 prace oryginalne, w których doktorantka jest pierwszym autorem, oraz 1 praca poglądowa również pierwszego autorstwa. Wszystkie prace zostały opublikowane w ostatnich 4 latach w punktowanych czasopismach medycznych.

1. Acta Haematologica współczynnik oddziaływania IF=2,4
2. Molecular Cytogenetics współczynnik oddziaływania IF=1,3
3. Journal of Applied Genetics współczynnik oddziaływania IF=1,9

We wstępie rozprawy doktorantka prezentuje słowa kluczowe w języku polskim, następnie znajduje się informacja o zewnętrznych źródłach finansowania, wykaz skrótów, a dalej spis treści.

**Uwagi recenzenta do tej części pracy:** Zaprezentowana kolejność elementów rozprawy jest nietypowa, być może wynika z rekomendacji, które obowiązują na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Niemniej jednak, rozprawy doktorskiej nie rozpoczyna się od słów kluczowych. Ponadto spis treści powinien poprzedzać wykaz skrótów, a nie odwrotnie. Słowa kluczowe w języku polskim powinny być umieszczone po streszczeniu w języku polskim i być ułożone alfabetycznie. Informacja o finansowaniu powinna znajdować się na końcu pracy.

Wstęp jest merytorycznie poprawny i obejmuje najważniejsze elementy konieczne do wprowadzenia czytelnika w problematykę ostrej białaczki limfoblastycznej: definicję choroby, krótki kontekst historyczny, znaczenie chromosomu Filadelfia, rolę MRD oraz rozwój immunoterapii. Doktorantka prawidłowo akcentuje różnicę rokowania między populacją pediatryczną i dorosłą oraz wskazuje na znaczenie diagnostyki molekularnej i terapii celowanej.

**Uwagi do wstępu- punkty 1.1- 1.9; wymaga korekty merytorycznej i edytorskiej**

1. Część historyczna jest ciekawa, ale w obecnej formie zajmuje zbyt dużo miejsca w stosunku do znaczenia dla pracy doktorskiej, dodatkowo wymaga korekty nazwisk.
2. Zasadne jest doprecyzowanie, że spośród inhibitorów kinaz tyrozynowych w Ph+ ALL największe znaczenie praktyczne mają imatynib, dasatynib i ponatynib; nilotynib i bosutynib nie powinny być przedstawiane równorzędnie jako powszechny standard leczenia Ph+ ALL, nie mają rejestracji w tym wskazaniu.
3. Doktorantka słusznie wskazuje, że MRD jest jednym z kluczowych czynników rokowniczych w ALL. Wymaga jednak doprecyzowania, że obecnie preferowanym określeniem jest mierzalna choroba resztkowa, a nie minimalna choroba resztkowa (zapewne błąd w tłumaczeniu). Zdanie, że czułość FCM i PCR wynosi odpowiednio $10^{-4}$ i $10^{-6}$, jest zbyt kategoryczne. Cytometria przepływowa zwykle osiąga poziom około $10^{-4}$, ale czułość metod molekularnych zależy od rodzaju markera, jakości materiału, zastosowanej techniki i laboratorium. Czułość $10^{-6}$ jest bardziej typowa dla wybranych metod molekularnych lub NGS niż dla każdej reakcji PCR. Ten fragment warto poprawić.
4. Stwierdzenie, że immunoterapia znajduje zastosowanie głównie w chorobie nawrotowej/opornej jest nie do końca prawdziwe. Blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny i CAR-T rzeczywiście zmieniły leczenie R/R B-ALL, ale obecnie blinatumomab przesuwa się także do leczenia wcześniejszych faz choroby (vide protokół PALG ALL-8 oraz Litzow MR et al. NEJM 2024).
5. Stwierdzenie, że ALL stanowi mniej niż 1% „wszystkich chorób rozrostowych" u dorosłych, jest nieprecyzyjne. Należy wyjaśnić, czy chodzi o wszystkie nowotwory, nowotwory hematologiczne, czy białaczki.
6. Warto poprawić: „Tkomórkowej" na „T-komórkowej", „molekularna" na „molekularną", „reakcji łańcuchowa polimerazy" na „reakcja łańcuchowa polimerazy", „BITE" na „BiTE", „Wirchow" na „Virchow".
7. Zakażenia EBV i HIV nie powinny być przedstawiane jako typowe, dobrze udokumentowane czynniki ryzyka klasycznej B-ALL. EBV jest silniej związany z chłoniakiem Burkitta i niektórymi limfoproliferacjami związanymi z immunosupresją, natomiast HIV zwiększa ryzyko wybranych nowotworów limfoidalnych, ale jego rola jako bezpośredniego czynnika ryzyka B-ALL wymagałaby bardzo ostrożnego sformułowania.
8. Należałoby dodać krótkie porównanie lub przynajmniej wzmiankę o ICC 2022, jeśli praca omawia aktualną klasyfikację.
9. Zdanie: „Do rozpoznania wymagane jest stwierdzenie obecności >20% limfoblastów w szpiku według WHO" wymaga korekty- lepiej użyć zapisu **≥20% limfoblastów**.
10. Wymienienie wysokiej leukocytozy >30 G/l jako czynnika wysokiego ryzyka w B-ALL jest zgodne z klasycznymi protokołami. Należy jednak zapisać jednostkę jako **G/l** albo **$\times 10^9$/l**, nie „G/uL".

11. Należy poprawić literówki i terminologię: „L-aspariginasę" → L-asparaginazę, „metotrekast" → metotreksat, „stem cel" → stem cell, „glikocorticosteroids/glycocorticosteroids" → glucocorticosteroids, „przekłada się poprawę OS" → przekłada się na poprawę OS.
12. Rycina 2 powinna być w języku polskim, czyli tak jak rycina 1
13. W zdaniu końcowym rozdziału 1.9 jest odwrócona logika: TKI dotyczą przede wszystkim zmian **ABL-class**, a JAKi zmian **JAK-STAT**, nie odwrotnie.

Cele pracy zostały sformułowane prawidłowo i odzwierciedlają treść prac przedstawionych do oceny recenzenta.

W dalszej części rozprawy autorka omawia publikacje wchodzące w skład cyklu. Pierwsza praca w cyklu publikacji ma charakter poglądowy. Doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy dotyczący BCR: ABL1-like ALL- podtypu B-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej wysokiego ryzyka. W publikacji omówiła biologiczne i molekularne podłoże tej jednostki, jej epidemiologię, niekorzystne znaczenie rokownicze, dostępne metody diagnostyczne oraz możliwości zastosowania terapii celowanych. Szczególną uwagę poświęciła heterogenności molekularnej BCR: ABL1-like ALL oraz algorytmom diagnostycznym umożliwiającym identyfikację tego podtypu w praktyce klinicznej.

Druga praca wchodząca w skład cyklu ma charakter oryginalny i stanowi próbę przełożenia wiedzy o BCR: ABL1-like ALL na praktykę diagnostyczną ośrodka hematologicznego. Jej istotną wartością jest zaproponowanie zintegrowanego algorytmu identyfikacji przypadków, które mogą stanowić potencjalny cel molekularny oparty nie na wysokospecjalistycznym NGS, lecz na metodach szerzej dostępnych, takich jak cytometria przepływowa, cytogenetyka klasyczna, FISH i ukierunkowane badania molekularne. W badanej grupie 71 chorych z B-ALL autorzy wyodrębnili 6 przypadków BCR: ABL1-like ALL oraz opisali interesujący przypadek późnego nawrotu o takim fenotypie molekularnym, co podkreśla znaczenie ponownej oceny biologii choroby na jej kolejnych etapach. Praca ma przede wszystkim wymiar praktyczny, ponieważ pokazuje, że także przy ograniczonym dostępie do zaawansowanych technologii możliwa jest identyfikacja części chorych, u których rozpoznanie określonych zaburzeń molekularnych może mieć potencjalne znaczenie terapeutyczne. Ograniczeniem badania pozostają jego jednoośrodkowy charakter, niewielka liczebność grupy oraz ryzyko niedoszacowania rzadkich aberracji wynikające z zastosowania uproszczonego algorytmu diagnostycznego.

Trzecia praca w cyklu publikacji ma charakter oryginalny i stanowi najpełniejszą analizę molekularną przedstawioną w rozprawie. Jej wartością jest wykorzystanie sekwencjonowania całogenomowego do charakterystyki dorosłych chorych na B-ALL, ze szczególnym uwzględnieniem przypadków opornych i nawrotowych. Autorka wykazała znaczną heterogenność genetyczną B-ALL oraz wskazała na możliwy udział zaburzeń dotyczących szlaków naprawy DNA, sygnalizacji kinazowej i remodelowania chromatyny w mechanizmach oporności na leczenie. Szczególnie interesująca jest obserwacja nadreprezentacji wariantów w genach związanych z regulacją fosforylacji w grupie chorych z opornością lub nawrotem choroby, co może sugerować znaczenie deregulacji aktywności kinaz w biologii niepowodzeń terapeutycznych. Praca nie pozwoliła jednak na identyfikację swoistego wzorca mutacyjnego charakterystycznego dla BCR: ABL1-like ALL, który mógłby bezpośrednio uzupełnić wcześniejszy algorytm diagnostyczny. Ograniczeniem badania pozostają niewielka liczebność kohorty, retrospektywny charakter analizy oraz brak możliwości jednoznacznego odróżnienia wariantów somatycznych od germinalnych. Mimo tych ograniczeń publikacja wnosi istotny wkład w poznanie genetycznego podłoża oporności i nawrotów dorosłej B-ALL.

**Do tej części nie mam uwag, prace zostały wcześniej poddane recenzji w renomowanych czasopismach.**

Po omówieniu swojego dorobku publikacyjnego, doktorantka formuje tylko 2 wnioski, podczas kiedy wcześniej sformułowane zostały przez Nią 3 cele szczegółowe, **a więc należałoby się spodziewać jeszcze jednego wniosku.**

W dalszej części swojej pracy, doktorantka przedstawia piśmiennictwo, w którym znajduję kilka nieścisłości. A mianowicie w tekście wskazano, że Peter Nowell i David Hungerford odkryli chromosom Filadelfia w 1960 roku, ale pozycja [7] to publikacja Nowella z 1962 r., bez Hungerforda. Oryginalna praca to Nowell i Hungerford, *Science*, 1960. W bibliografii [39] zapisano jedynie „Guidelines Detail. NCCN" z linkiem. To jest zbyt mało precyzyjne jak na rozprawę doktorską. Pozycje [35] i [43] są identyczne: Kantarjian, Jabbour, *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring*.

Następnie doktorantka przedstawia streszczenia w języku polskim i angielskim oraz oryginalne publikacje wchodzące w skład dorobku. Pracę kończą oświadczenia współautorów i skan zgody komisji bioetycznej.

**Podsumowanie recenzji**

Przedstawiony cykl publikacji tworzy spójną i logicznie uporządkowaną całość, poświęconą kompleksowej ocenie zaburzeń genetycznych u dorosłych chorych na B-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną, ze szczególnym uwzględnieniem podtypu BCR: ABL1-like ALL. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością biologii molekularnej tej choroby oraz umiejętnością przełożenia wiedzy teoretycznej na praktyczne rozwiązania diagnostyczne. Szczególną wartość mają prace oryginalne, w których zastosowano zarówno podejście cytogenetyczno-molekularne, jak i analizę całogenomową, pozwalającą lepiej scharakteryzować heterogenność B-ALL oraz możliwe mechanizmy oporności i nawrotu choroby. Należy odnotować pewne niedociągnięcia, o których zresztą doktorantka wspomina, a mianowicie niewielka liczebność analizowanych kohort, jednoośrodkowy i częściowo retrospektywny charakter badań oraz ograniczenia zastosowanych algorytmów diagnostycznych. Nie umniejszają one jednak istotnie wartości naukowej rozprawy, ponieważ wynikają w dużej mierze ze specyfiki badanej choroby i dostępności materiału klinicznego. W ogólnym rozrachunku przedstawiony cykl publikacji stanowi wartościowy wkład w rozwój diagnostyki molekularnej B-ALL u dorosłych i potwierdza dojrzałość naukową doktorantki.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Anny Płotki oceniam pozytywnie. W pracy można wskazać pewne niedociągnięcia i nieścisłości, konieczna byłaby z pewnością większa staranność i dbałość o szczegóły. Elementy te mają jednak charakter drugorzędny i nie wpływają w istotny sposób na moją ogólną, korzystną ocenę rozprawy oraz dorobku naukowego Doktorantki. Uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (tj. Dz. U. z 2021 roku poz. 478 z późniejszymi zmianami). Wobec powyższego wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych UM w Poznaniu o dopuszczenie lekarki Anny Płotki do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Prof. dr hab. med. GRZEGORZ HELBIG
Specjalista chorób wewnętrznych
Transplantolog kliniczny
Hematolog
1065677