



UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Banacha 1a 02-097 Warszawa

Warszawa, 26.09.2020

Recenzja dotycząca oceny, czy osiągnięcia naukowe albo artystyczne osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego – Pani dr Agnieszki Pluty odpowiadają wymogom określonym w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85,374. ze zm.).

Dr med. Agnieszka Pluta uzyskała tytuł lekarza medycyny w roku 2001 na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi. W latach 2002-2003 przebywała na stypendium Swedish Institute w Department of Toxicology, Karolinska Institute w Sztokholmie, w Szwecji. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2006 na tymże Wydziale na podstawie rozprawy pt. „Ocena wybranych białek pro- i antyapoptotycznych u chorych na ostrą białaczkę szpikową”. Uzyskała specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych (2008) oraz hematologii (2012) oraz jest w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z transplantologii klinicznej. Od 2006r. do chwili obecnej jest zatrudniona w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Jednocześnie, wykonuje pracę Klinikzną w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. M. Kopernika w Łodzi (Klinika Hematologii, 2006-2016) oraz w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi (Klinika Hematologii, 2017 do chwili obecnej).

Na podstawie informacji dostępnych recenzentowi, dr med. Agnieszka Pluta nie ubiegała się wcześniej o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Stopień doktora habilitowanego, zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.) art. 219 ust. 1 pkt 2. nadaje się osobie, która:

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
 - a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub
 - b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub
 - c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;

3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Na podstawie przeprowadzonej przez recenzenta wnikliwej analizy, Kandydatka spełnia powyższe wymogi.

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe zostało zatytułowane: „Próba wyodrębnienia nowych czynników prognostycznych u chorych na ostrą białaczkę szpikową na podstawie kompleksowej analizy ekspresji białek pro- i antyapoptycznych zaangażowanych w szlak rodziny inhibitorów apoptozy”.

Dane naukometryczne kandydatki na dzień wszczęcia postępowania obejmują łączny Współczynnik Oddziaływania (IF) 152,503 (po doktoracie: 137.56; przed doktoratem: 14.943), łączną liczbę cytowań 453 (416 bez autocytowań) wg ISI Web of Science Core Collection oraz 606 (553 bez autocytowań) wg Scopus. Indeks Hirscha kandydatki wynosi 12 wg ISI Web of Science Core Collection i 14 wg Scopus. łączna liczba punktów MNiSW wynosi 1114 (po doktoracie: 1026, przed doktoratem: 88).

Dorobek naukowy Kandydatki obejmuje 38 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach (z czego 8 jako 1 autor, 32 prace opublikowane po roku 2006 tj. po doktoracie), 8 prac poglądowych (2 jako 1 autor, 5 po doktoracie), 2 prace kazuistyczne (obydwie po doktoracie), 5 podręczników, skryptów lub rozdziałów w książkach (4 po doktoracie) oraz 36 wystąpień na krajowych lub międzynarodowych konferencjach (z czego 8 jako 1 autor, 25 po doktoracie).

Kandydatka publikowała w renomowanych czasopismach takich jak Lancet, Clin Epigenetics, Am. J. Hematol, Leuk Res, J. Biol Chem, Leuk Lymphoma, Clinical Leukemia and Lymphoma, Eur J. Haematol. , Ann Haematol, Biol Blood Marrow Transplant.

Co istotne, kandydatka odgrywała wiodącą rolę w ramach powstawania współautorskich prac naukowych np. w pracach:

- Pluta A, Robak T, Brzozowski K, Stepka K, Wawrzyniak E, Krawczynska A, Czemerska M, Szmigielska-Kaplon A, Grzybowska-Izydorczyk O, Nowicki M, Stelmach P, Kuydowicz M, Gromek T, Hus H, Helbig G, Grosicki S, Bodzenta E, Razny M, Wojcik K, Bolkun L, Kloczko J, Knopinska-Posluszny W, Piekarska A, Hellman A, Sobas M, Wrobel T, Patkowska E, Lech-Maranda E, Warzocha K, Holowiecki J, Giebel S, Wierzbowska A; Early Induction Intensification with Cladribine, Cytarabine and Mitoxantrone (CLAM) in AML Patients Treated with the DAC Induction Regimen: A Prospective, Non-randomized, Phase II Study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Leuk Lymphoma. 2019:1-16. doi: 10.1080/10428194.2019.1678151. (SCOPUS, MNiSW- 70, Impact factor-2.674) gdzie była pomysłodawcą projektu, jej udziałem była dyskusja nad projektem, zbieranie danych klinicznych, wykonanie obliczeń statystycznych, analiza wyników, dyskusja nad wynikami i wnioskami, przygotowywanie manuskryptu oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.
- Pluta A, Robak T, Cebula-Obrzut B , Majchrzak A, Pluta P, Brzozowski K, Stęпка K, Szmigielska-Kaplon A, Grzybowska-Izydorczyk O, Czemerska M, Smolewski P, Wierzbowska A. The role of NF-κB and Smac/DIABLO proteins in the treatment response and survival of Acute Myeloid Leukemia Patients. Archives of Medical Science <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.76181> (SCOPUS, MNiSW-30 ; Impact factor-2.38) gdzie była pomysłodawcą projektu, jej udziałem była dyskusja nad projektem, zbieranie danych klinicznych, wykonanie obliczeń statystycznych, analiza wyników, dyskusja nad wynikami i wnioskami, przygotowywanie manuskryptu i odpowiedzi na pytania recenzentów.
- Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, Katarzyna Budziszewska B, Sulek K, Wawrzyniak E, Czemerska M, Zwolinska M, Golos A, Holowiecka-Goral A, Kyrzcz-Krzemien S, Piszcz J, Kloczko J, Mordak-Domagala M, Lange A, Razny M, Madry K, Wiktor-Jedrzejczak W, Grosicki S, Butrym A, Kuliczowski K, Warzocha K, Holowiecki J, Giebel S, Szydło R, Wierzbowska A. Addition of

cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. *Am J Hematol.* 2017;92(4):359-366. doi: 10.1002/ajh.24654. (SCOPUS, MNiSW-35 ; Impact factor-5.303), gdzie współtworzyła projekt, jej udziałem była dyskusja nad projektem, zbieranie danych klinicznych, wykonanie obliczeń statystycznych, analiza wyników, dyskusja nad wynikami i wnioskami, przygotowywanie manuskryptu, oraz odpowiedzi na pytania recenzentów.

- Pluta A, Wierzbowska A, Cebula-Obrzut B, Pluta P, Stęпка K, Szmigielska-Kapłon A, Grzybowska-Izidorczyk O, Czemerska M, Smolewski P, Wrzesien-Kus A, Robak T. Prognostic value of inhibitor of apoptosis protein family expression in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2529-35. doi: 0.3109/10428194.2014.1003052. (SCOPUS, MNiSW- 25; Impact factor-3.093) gdzie była pomysłodawcą projektu, jej udziałem była dyskusja nad projektem, zbieranie danych klinicznych, wykonanie obliczeń statystycznych, analiza wyników, dyskusja nad wynikami i wnioskami, przygotowywanie manuskryptu i odpowiedzi na pytania recenzentów.
- Pluta A, Wrzesien-Kus A, Cebula-Obrzut B, Wolska A, Szmigielska-Kapłon A, Czemerska M, Pluta P, Robak T, Smolewski P, Wierzbowska A. Influence of high expression of Smac/DIABLO protein on the clinical outcome in acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res.* 2010 Oct;34(10):1308-13. doi: 10.1016/j.leukres.2009.11.030. (SCOPUS, MNiSW-27 ; Impact factor-2.555) gdzie była pomysłodawcą projektu, jej udziałem była dyskusja nad projektem, zbieranie danych klinicznych, wykonanie obliczeń statystycznych, analiza wyników, dyskusja nad wynikami i wnioskami, przygotowywanie manuskryptu, odpowiedzi na pytania recenzentów.

Wskazane przez Kandydatkę osiągnięcie naukowe składa się z cyklu 3 prac:

1. Pluta A, Wrzesien-Kus A, Cebula-Obrzut B, Wolska A, Szmigielska-Kapłon A, Czemerska M, Pluta P, Robak T, Smolewski P, Wierzbowska A. Influence of high expression of Smac/DIABLO protein on the clinical outcome in acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res.* 2010 Oct;34(10):1308-13. doi: 10.1016/j.leukres.2009.11.030 (SCOPUS, MNiSW- 27, Impact factor-2.555)
2. Pluta A, Wierzbowska A, Cebula-Obrzut B, Pluta P, Stęпка K, Szmigielska-Kapłon A, Grzybowska-Izidorczyk O, Czemerska M, Smolewski P, Wrzesien-Kus A, Robak T. Prognostic value of inhibitor of apoptosis protein family expression in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2529-35. doi: 10.3109/10428194.2014.1003052. (SCOPUS, MNiSW- 25, Impact factor-3.093)
3. Pluta A, Robak T, Cebula-Obrzut B , Majchrzak A, Pluta P, Brzozowski K, Stęпка K, Szmigielska-Kapłon A, Grzybowska-Izidorczyk O, Czemerska M, Smolewski P, Wierzbowska A. The role of NF- κ B and Smac/DIABLO proteins in the treatment response and survival of Acute Myeloid Leukemia Patients. *Archives of Medical Science* <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.76181> (SCOPUS, MNiSW- 30, Impact factor-2.38)

Łączny Współczynnik Oddziaływania (Impact Factor) prac wynosi 8.028, a punktacja Min. Nauki: 82

We wszystkich przypadkach, wkład kandydatki obejmował wszystkie krytyczne aktywności, w tym polegał na opracowaniu hipotezy i koncepcji pracy, zaplanowaniu przebiegu badań, zebraniu materiału biologicznego, prowadzeniu części chorych na oddziale, wykonaniu znacznej części prac laboratoryjnych, zbieraniu i opracowaniu danych, analizie statystycznej, opracowaniu wyników, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu manuskryptu i odpowiedzi na pytania recenzentów. Należy podkreślić wysoki procentowy udział rzędu 80% we wszystkich publikacjach.

Zainteresowania badawcze Kandydatki skupiają się wokół procesu apoptozy w ostrej białaczce szpikowej, ze szczególnym uwzględnieniem szlaków przekazywania sygnałów. Jest to bardzo ważne



zagadnienie w tej jednostce chorobowej, a badania zgodne z trendami na świecie. W ostatnich latach dokonał się istotny przełom w leczeniu ostrych białaczek, związany właśnie z terapią opartą na odhamowaniu zdolności do apoptozy komórek białaczkowych z wykorzystaniem wenetoklaksu z azacytydyną. Dlatego opisywane badania mają duże znaczenie i kliniczne implikacje.

W pierwszej pracy Kandydatka postanowiła ocenić ekspresję białka Smac/DIABLO w komórkach białaczkowych izolowanych od chorych na ostrą białaczkę szpikową w momencie rozpoznania. Smac/DIABLO odpowiada za aktywację wewnątrzpochodnej drogi apoptozy poprzez promowanie tworzenia apoptosomu i zahamowanie aktywacji białek z rodziny IAP. Celem pracy była też korelacja ekspresji białka Smac/DIABLO z dotychczas uznanymi czynnikami prognostycznymi oraz wynikami leczenia chorych. Oceniono 71 nowo zdiagnozowanych chorych na OBS. Wykazano, że ekspresja białka Smac/DIABLO wiąże się z wrażliwością na leczenie indukujące i przekłada się na przeżycie chorych na OBS, co nie było wcześniej opisywane.

W drugiej pracy, analizę Smac/DIABLO uzupełniono o ocenę ekspresji czterech członków rodziny inhibitorów apoptozy IAP: XIAP, cIAP-1, cIAP-2 i surwiwiny. Do badania włączono 56 chorych z nowo rozpoznaną OBS. Uzyskane wyniki świadczą o możliwym wpływie białek rodziny IAP na oporność na leczenie. Ponadto wydaje się, że Smac/DIABLO w blastach OBS może być ich naturalnym antagonistą. Odkrycie to jest ważne także dlatego, że zarówno białka rodziny IAP jak i Smac/DIABLO mogą być potencjalnymi celami terapeutycznymi u chorych na OBS.

Wyniki prezentowane w publikacji 1 i 2 zachęciły Kandydatkę do zbadania ekspresji i wpływu na wyniki leczenia nadrzędnego regulatora białek rodziny IAP – czynnika jądrowego kappa B (Nuclear Factor kappa B, NFkB) wraz z oceną ekspresji antagonisty IAP - Smac/DIABLO, co mogłoby wpłynąć na wyodrębnienie prostych w oznaczaniu czynników prognostycznych u chorych na OBS. Do badania włączono 109 chorych na OBS w momencie diagnozy. Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że wysoka ekspresja NFkB jest negatywnym czynnikiem prognostycznym, a wysoka ekspresja Smac/DIABLO jest pozytywnym predyktorem odpowiedzi na leczenie i przeżycie chorych.

Podsumowując, dokonana przez Kandydatkę ocena pełnego szlaku apoptozy czyli białek z rodziny IAP: XIAP, c-IAP-1, cIAP-2, surwiwina, łącznie z ich nadrzędnym regulatorem czynnikiem NFkB oraz ich najsilniejszym komórkowym antagonistą białkiem Smac/DIABLO przyczyniła się do wyodrębnienia nowych czynników prognostycznych. Nowym elementem badawczym było wykorzystanie do oceny ekspresji białek wielokolorowej cytofluorymetrii przepływowej stosowanej w rutynowej diagnostyce OBS, weryfikowanej za pomocą metody Western-blot i immunohistochemii. To czyni odkrycia osiągalnymi dla zastosowania w codziennej diagnostyce ostrych białaczek.

Według recenzenta, wskazane do oceny osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład w rozwój medycyny, a szczególnie hematologii.

Według opinii recenzenta, Kandydatka spełnia kryteria dotyczące wykazania się istotną działalnością naukową. Jest powszechnie znana w środowisku polskich hematologów, bardzo aktywnie uczestniczy w pracach polskich grup badawczych takich jak Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group - PALG), Polska Federacja Ośrodków Transplantacji Szpiku oraz European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Uczestniczyła jako wykonawca w 3 grantach badawczych uzyskanych wskutek konkursu. Ponadto, pełniła rolę recenzenta w 3 czasopismach. Aktywnie uczestniczyła też w szeregu konferencji naukowych w kraju i za granicą.

Kandydatka cechuje się też istotnymi osiągnięciami dydaktycznymi, organizacyjnymi i popularyzującymi naukę. Prowadzi zajęcia dydaktyczne w formie ćwiczeń, seminariów i wykładów w zakresie: propedeutyki interny dla studentów III roku Wydziału Lekarskiego, hematologii dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego, hematologii dla studentów IV roku Wydziału Wojskowo-Lekarskiego, hematologii



dla studentów Wydziału Lekarskiego w języku angielskim (English Division), propedeutyki interny dla studentów Wydziału Lekarskiego w języku angielskim (English Division), hematologii dla studentów Oddziału Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydziału Nauk o Zdrowiu i hematologii dla studentów Oddziału Medycyny Laboratoryjnej, Wydziału Farmacji. Jest też adiunktem dydaktycznym koordynującym zajęcia z hematologii dla studentów V roku Wydziału Lekarskiego. Była opiekunem 1 pracy licencjackiej na Oddziale Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz opiekowała się studentami Koła Naukowego. Pełni lub pełniła rolę kierownika specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych i hematologii, opiekuje się lekarzami odbywającymi staż podyplomowy, organizuje i prowadzi staże specjalizacyjne dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych i w hematologii.

Jest członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Hematologii, pełniła też rolę członka komitetu organizacyjnego i naukowego XVIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (Łódź 2019) oraz I edycji konferencji „Nowotwory układu krwiotwórczego w praktyce klinicznej – terażniejszość i przyszłość” (Łódź 2018).

W ramach popularyzacji wiedzy, jest współautorem rozdziałów w podręcznikach dla studentów i lekarzy:

- Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne, Hematologia pod red. T. Robaka i K. Warzochoy, Via Medica, 2016
- Leki przeciwnowotworowe i chemioterapii, Podstawy Hematologii pod red. A. Dmoszyńskiej, T. Robak, Lublin, 2008
- Eozynofilia, Hematologia dla studentów i lekarzy pod red. T. Robaka, UM w Łodzi, 2007
Nowotwory układu krwiotwórczego u ciężarnych, Choroby współistniejące z ciążą po red. T. Pajszczyk-Kieszkiewicz, UM w Łodzi, 2006

Przedstawiona do recenzji dokumentacja jest sporządzona z należytą starannością, w sposób przejrzysty, bez błędów gramatycznych czy stylistycznych. Istnieją oczywiście pojedyncze uchybienia jak wykorzystanie nazwy handlowej „cytosar”, pisanej z małej litery zamiast nazwy międzynarodowej arabinozydu cytozyny (Autoreferat, str. 14, akapit 3), ale nie wpływają one negatywnie na odbiór pracy.

Podsumowując, w opinii recenzenta zarówno sylwetka naukowa dr med. Agnieszki Pluty jak i przedstawiony do recenzji cykl prac odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85,374. ze zm.). Wnoszę zatem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Z wyrazami szacunku,

Prof. dr hab. med. Grzegorz Władysław Basak

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak