

Kraków, 1 września 2020



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Ocena dorobku naukowego i cyklu prac pt. „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” stanowiących osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Pluty

### **Życiorys naukowy**

Dr Agnieszka Pluta ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi, uzyskując w roku 2001 tytuł lekarza medycyny. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 2006 na podstawie pracy doktorskiej pt. „Ocena wybranych białek pro- i anty-apoptycznych u chorych na ostrą białaczkę szpikową” obronionej na Wydziale Lekarskim (w Klinice Hematologii) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W latach 2002-2003 odbyła jeden długoterminowy i 2 krótkoterminowe staże naukowe w Karolinska Institutet (Sztokholm, Szwecja). Od 2006 do chwili obecnej dr Agnieszka Pluta pracuje w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Ponadto do końca 2016 pracowała w Klinice Hematologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi, a od 2017 roku do chwili obecnej w Klinice Hematologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi. Okres ten zaowocował uzyskaniem przez nią specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych (2008) i hematologii (2012), a obecnie jest ona w trakcie specjalizacji z zakresu transplantologii klinicznej.

Wydział  
Biochemii,  
Biofizyki i  
Biotechnologii

prof. dr hab.  
Jarosław Czyż

### **Dorobek naukowy**

Całkowity dorobek naukowy dr Agnieszki Pluty obejmuje łącznie 56 prac twórczych, w tym 41 prac doświadczalnych, 8 przeglądowych, 2 prace kazuistyczne i 5 rozdziałów w książkach, a także kilkadziesiąt prezentacji przedstawionych na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych. Według dostarczonej dokumentacji suma wartości współczynników oddziaływania (IF) czasopism, w których powyższe prace zostały opublikowane wynosi ponad 160 (1114 punktów MNiSW, w tym 1026 po uzyskaniu stopnia doktora). Sumaryczny indeks cytowań prac Pani dr Pluty wg bazy danych Web of Science/Scopus wynosi 453/606 (bez autocytowań - 416/553), a indeks H=12/14. Swoje badania dr Agnieszka Pluta finansowała w ramach kilku grantów. Choć nie kierowała żadnym z nich, generalnie **dane bibliometryczne dorobku naukowego Habilitantki są dowodem Jej znaczącej aktywności naukowej.**

ul. Gronostajowa 7  
30-387 Kraków  
tel. +48(12) 664 6146  
fax +48(12) 664 69 02  
e-mail:  
jarek.czyz@uj.edu.pl

### **Ocena rozprawy habilitacyjnej (osiągnięcia naukowego)**

Na osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Pluty pt. „Próba wyodrębnienia nowych czynników prognostycznych u chorych na ostrą białaczkę szpikową na podstawie kompleksowej analizy ekspresji białek pro- i anty-apoptycznych zaangażowanych w szlak rodziny inhibitorów apoptozy” składają się 3 publikacje o charakterze współautorskim. Zostały one opublikowane w czasopiśmie o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF) równym 8.028. Wszystkie z nich to

prace oryginalne, we wszystkich Habilitantka jest pierwszym autorem, a w jednej z nich również Autorem korespondencyjnym. Jej wiodąca rola w ich powstaniu dodatkowo potwierdzona jest zarówno jej oświadczeniem, jak i oświadczeniami współautorów.

Prace wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego dr Agnieszki Pluty zostały opublikowane w latach 2010-2018 w czasopismach naukowych o ustalonej renomie (Leukemia Research, Leukemia & Lymphoma i Archives of Medical Science), co pośrednio świadczy o dużym znaczeniu przedstawionych w nich danych. W swoich badaniach, których wyniki Pani dr Agnieszka Pluta przedstawiła jako osiągnięcie habilitacyjne, skoncentrowała się na ogólnym problemie znaczenia procesu apoptozy dla rozwoju ostrej białaczki szpikowej (OBS). W szczególności podjęła próbę oceny roli białek z rodziny IAP i Smac/DIABLO w regulacji wrażliwości komórek OBS na apoptozę indukowaną chemioterapeutykami. W badaniach tych wykorzystwała model doświadczalny oparty na analizach fenotypu komórek pobranych bezpośrednio od chorych na OBS (w szczególności poziomów ekspresji poszczególnych białek) w zależności od historii choroby.

W pierwszej z omawianych prac (Pluta i wsp. Leuk Res. 2010 Oct;34(10):1308-13) oceniła ona poziomy ekspresji białka Smac/DIABLO w komórkach białaczkowych izolowanych od chorych na ostrą białaczkę szpikową w momencie rozpoznania i skorelowała je z innymi czynnikami prognostycznymi oraz wynikami leczenia chorych. Z wykorzystaniem analizy jedno- i wielowariantowej wykazała ona, że wysokie poziomy ekspresji Smac/DIABLO wiążą się z dłuższym całkowitym przeżyciem chorych na OBS poddanych leczeniu. Oznacza to, że wysoki poziom ekspresji Smac/DIABLO można uznać za czynnik prognostyczny dla osiągnięcia całkowitej remisji po terapii.

Badania te znalazły kontynuację w analizach ekspresji białek z rodziny IAP, których Smac/DIABLO jest silnym antagonistą (Pluta i wsp. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2529-35). Habilitantka stwierdziła odwrotną korelację między wysoką (powyżej mediany) ekspresją białek IAP a prawdopodobieństwem całkowitej remisji nowotworu. Co więcej, brak podwyższonej ekspresji badanych przedstawicieli rodziny IAP wiązał się z 100% prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej remisji po leczeniu. Co ciekawe, na parametr ten silny wpływ wywierała także wysoka ekspresja Smac/DIABLO oraz niska ekspresja surwiwiny. Uzyskane przez Autorkę wyniki rzeczywiście świadczą o zaangażowaniu białek rodziny IAP w lekooporność OBS. Świadczą one też, że rodziny IAP jak i Smac/DIABLO są potencjalnymi celami terapeutycznymi w leczeniu OBS.

Próby dalszej optymalizacji sposobów prognozowania progresji OBS znalazły swój finał w trzeciej publikacji cyklu (Pluta i wsp. Archives of Medical Science; doi: 10.5114/aoms.2018.76181). W pracy tej dr Agnieszka Pluta zbadała poziomy ekspresji czynnika jądrowego kappa B (Nuclear Factor kappa B, NFkB) w komórkach OBS, jako nadrzędnego regulatora białek rodziny IAP. Oceniała również korelację między poziomami NFkappaB a ekspresją Smac/DIABLO, jako antagonisty białek IAP. Zaobserwowała ona trend do odwrotnej korelacji pomiędzy ekspresją tych białek. Wystąpił również trend do dłuższego przeżycia chorych z niską ekspresją NFkB. Z kolei analizy wpływu tego czynnika na efekty leczenia wykazały pewien stopień korelacji (trend) między niską ekspresją NFkB a dłuższymi okresami przeżycia chorych poddanych standardowemu leczeniu. Wyniki te odniosła do danych uzyskanych przez inne grupy, które wykazały, że stała aktywacja NFkB w komórkach OBS może mieć (negatywny) wpływ na przeżycie chorych, w tym rozwój klonów opornych na leczenie, lecz nie na pierwotny proces leukemogenezy.

W mojej opinii, osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Agnieszki Pluty stanowi istotny wkład w opracowanie nowych, prostych w oznaczaniu czynników prognostycznych u chorych na OBS. Dominujący wymiar fenomenologiczny i korelacyjny tych badań, przy słabiej zaznaczonych odniesieniach do mechanistyki obserwowanych zależności nieco ograniczają siłę oddziaływania tych wyników na poziomie podstawowym. Z drugiej strony warto zaznaczyć, że taki profil badań uzasadniony jest strictly klinicznym profilem zainteresowań Kandydatki. Ponadto omawiane dane stanowią bez wątpienia znakomity materiał wyjściowy do badań podstawowych. Mimo, że sama dokumentacja habilitacyjna jest miejscami przygotowana dość nonszalancko, przez co liczba skrótów myślowych, błędów stylistycznych i literówek jest wyższa od przeciętnej, osiągnięcie naukowe dr Agnieszki Pluty należy uznać za cykl ważnych publikacji o dużej wartości poznawczej i praktycznej, które tworzą spójny obraz zaangażowania badanych czynników w rozwój OBS i użyteczność ich analiz w diagnostyce tej choroby. Warto wspomnieć, że swoje badania wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego Kandydatka prowadziła równoległe z praktyką kliniczną, diagnostyczną i dydaktyczną. **Jego treść potwierdza dojrzałość naukową Kandydatki i daje podstawę do uzyskania przez dr Agnieszkę Plutę stopnia doktora habilitowanego. Ocena ta poparta jest faktem opublikowania tych prac w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.**

#### **Dorobek naukowy niewchodzący w skład osiągnięcia naukowego**

Dr Agnieszka Pluta zaangażowana była również w realizację szeregu innych projektów badawczych, które zarówno pokazują wszechstronność jej zainteresowań badawczych, jak i stanowią ważne tło jej pracy habilitacyjnej. Wśród nich wymienić należy cykl prac dotyczący angiogenezy oraz mikrośrodowiska szpiku kostnego i ich znaczenia prognostycznego u chorych na OBS. W jego ramach wykazano wartość prognostyczną niektórych parametrów cechujących cyrkulujące komórki śródbłonkowe i progenitory śródbłonka, a także poziomów czynników angiogennych we krwi oraz mikrośrodowiska OBS w chwili rozpoznania choroby. Kandydatka uczestniczyła także w badaniach retrospektywnie oceniających wyniki leczenia chorych na ostre białaczki, a także poszukujących możliwości zwiększenia skuteczności standardowej chemioterapii. Wniosła istotny wkład w postępowanie wielośrodowego badania klinicznego II fazy Polskiej Grupy d/s Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG - Polish Adult Leukemia Group), w ramach którego wykazała, że dobór intensywności leczenia w oparciu o procent komórek blastycznych w szpiku kostnym podnosi odsetek całkowitych remisji. Uczestniczyła także w analizach skuteczności połączenia wysokich dawek arabinozydu cytozyny, kladrybiny i G-CSF (CLAG) z mitoksantronem u chorych z pierwotnie lekooporną i nawrotową OBS.

Wreszcie Kandydatka była zaangażowana w analizy procesów determinujących mobilizację i wydajność autologicznych transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych, w tym roli angiogenezy na wczesnych etapach regeneracji układu krwiotwórczego po transplantacji i jej wpływie na efektywność mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych. Uczestniczyła także w analizach skuteczności profilaktyki przeciwbakteryjnej u pacjentów po przeszczepie. Szczególnym przykładem Jej aktywności jest udział w programie opieki poprzyszczepowej u chorych na szpiczaka mnogiego, w tym w badaniach nad zastosowaniem icksazomibu, który zaowocował publikacją w prestiżowym czasopiśmie Lancet (2019). Osobnym polem działalności Pani dr Agnieszki Pluty są analizy znaczenia procesu apoptozy w rozwoju raka piersi. Badania te prowadzono z wykorzystaniem nowatorskiej metody izolacji komórek z tkanek nowotworowych.

Wyniki omówionych powyżej badań stały się podstawą 38 publikacji doświadczalnych opublikowanych w czasopismach o sumarycznym IF >150 (w tym >14 przed uzyskaniem stopnia doktora). W wielu z nich Pani dr Agnieszka Pluta pełniła wiodącą rolę. **Ich różnorodność tematyczna i liczba ośrodków badawczych, z którymi Kandydatka współpracuje lub współpracowała świadczy o jej dużej rozpoznawalności naukowej w Polsce i za granicą.** Rozpoznawalność ta jest także ilustrowana przez recenzje manuskryptów, które wykonywała dla renomowanych czasopism naukowych, w tym Acta Haematologica Polonica, Hematologia i Annals of Hematology; a także nagrody, w tym Zespołowa Nagroda Ministra Zdrowia za cykl publikacji dotyczący badań nad biologią i terapią białaczek (2006) i za cykl publikacji dotyczący badań nad rolą mechanizmów apoptozy w patogenezie i leczeniu chorób układowych krwi i tkanki łącznej (2007).

### **Działalność dydaktyczna**

Działalność zawodowa dr Agnieszki Pluty związana jest przede wszystkim z praktyką kliniczną, jednak również Jej dorobek dydaktyczny zasługuje na uznanie. Obejmuje on opiekę naukową nad jedną pracą licencjacką na Oddziale Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydziału Nauk o Zdrowiu UM w Łodzi oraz prowadzenie i koordynowanie kursów (w tym wykładów, seminariów, ćwiczeń, konwersatoriów w języku polskim i angielskim) m.in. z propedeutyki interny dla studentów Wydziału Lekarskiego, hematologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, Wydziału Wojskowo-Lekarskiego, Oddziału Pielęgniarstwa i Położnictwa, Wydziału Nauk o Zdrowiu, Oddziału Medycyny Laboratoryjnej i Wydziału Farmacji. Wreszcie sprawuje opiekę nad lekarzami: jest kierownikiem specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych (1 osoba), hematologii (2 osoby) lekarzy, a także nadzoruje staże poddyplomowe i specjalizacyjne (dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych i w hematologii). Jest członkiem Państwowej Komisji Egzaminacyjnej w dziedzinie Hematologii. Aktywność dydaktyczna Kandydatki znalazła również swoje odzwierciedlenie w jej uczestnictwie w przygotowaniu szeregu materiałów pomocniczych dla studentów w tym kilku rozdziałów w podręcznikach dla studentów i lekarzy. **W mojej ocenie, dr Agnieszka Pluta z nawiązką spełnia wymagania dotyczące osiągnięć dydaktycznych kandydatów do stopnia doktora habilitowanego. Wysoka aktywność dydaktyczna dr Agnieszki Pluty rysuje jej sylwetkę, jako doświadczonego i zaangażowanego dydaktyka i uzasadnia jej starania o stopień doktora habilitowanego.**

### **Działalność organizacyjna**

Działalność organizacyjna Kandydatki nie jest już tak bogata i pozostaje ściśle związana z klinicznym profilem jej pracy zawodowej. Pani dr Agnieszka Pluta jest m.in. członkiem Komitetu ds. Zakażeń i Antybiotykoterapii WWCOiT im M. Kopernika w Łodzi, w ramach którego przygotowała standardy leczenia infekcji u chorych hemato-onkologicznych. Jest też członkiem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group - PALG), Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku i European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Sprawuje też opiekę nad studentami-członkami Koła Naukowego, w tym nadzoruje ich prace naukowe.

### **Podsumowanie**

W wyniku analizy całokształtu dorobku naukowego dr Agnieszki Pluty i Jej osiągnięcia naukowego ujętego w spójną sekwencję trzech tematycznie jednolitych publikacji naukowych stwierdzam, że **cechuje Ją dojrzałość naukowa,**

**pozwalająca na samodzielne stawianie pytań związanych z jej praktyka kliniczną i umiejętność projektowania badań odpowiadających na te pytania.** Wyniki Jej badań są rozpoznawalne w kraju, jak i poza jego granicami. Kandydatka posiada też ważną cechę dla dydaktyka medycyny, jaką jest umiejętność organizowania aktywności studentów i lekarzy pozostających pod jej opieką. Biorąc pod uwagę przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe jak również pozostały dorobek naukowy i dydaktyczny Pani doktor Agnieszki Pluty, stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o tytuł doktora habilitowanego określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 ze zm.). **W związku z tym popieram wniosek o nadaniu dr Agnieszce Plucie w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**



Jarosław Czyż

