

**OCENA ŚRÓDOKRESOWA
–ZA OKRES OD 01.10.2020 DO 30.09.2022**

JULIA KOŁODRUBIEC

.....
(imię / imiona i nazwisko doktoranta)
(name/s and surname of PhD student)

1. Tytuł rozprawy doktorskiej (w języku dysertacji) / Original title of doctoral dissertation

Aktywacja szlaku JAK/STAT w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci - aspekty molekularne i kliniczne

Activation of JAK-STAT pathway in childhood acute lymphoblastic leukemia - clinical and molecular aspects

2. Komisja Ewaluacyjna ds. Oceny Śródkresowej Doktoranta Międzynarodowej Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (UM) w dyscyplinie: NAUKI MEDYCZNE, w składzie:/ Evaluation Commission for Mid-term Assessment the PhD student at UM International Doctoral School in the discipline: MEDICAL SCIENCES, consists of:

No.	Tytuł / stopień naukowy, imię, nazwisko / Scientific title / degree, Name, Surname	Rola / Role
1.	prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka	Przewodniczący Komisji / Head of the Commission
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI DYREKTOR MIĘDZYNARODOWEJ SZKOŁY DOKTORSKIEJ	
2.	prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna	Członek z UM / Member from UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut/University, Faculty, Institute: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI WYDZIAŁ LEKARSKI, ZAKŁAD BIOCHEMII	
3.	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak	Członek spoza UM / Member from outside UM
	Uniwersytet, Wydział, Instytut / University, Faculty, Institute: WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY	
4.	mgr inż. Łukasz Duda	Obserwator – doktorant / Observer – PhD student
	Uniwersytet, Wydział/University, Faculty: UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI	

Ocena końcowa doktoranta JULIA KOŁODRUBIEC

/ Final assessment of PhD student

Pozytywna / Positive

Uzasadnienie końcowej oceny Komisji, / Justification of Commission's final assessment result

Na podstawie przedłożonej do oceny dokumentacji dotyczącej działalności kształcenia w Międzynarodowej Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi komisja pozytywnie ocenia doktorantkę.

W szczególności należy stwierdzić, że:

zaplanowane zadania realizowane są zgodnie z harmonogramem, a przeprowadzone dotychczas prace badawcze oraz uzyskane wyniki są istotne dla zrealizowania rozprawy doktorskiej. Badanie kliniczne cALL-POL, w którego ramach zostaną zgromadzone dane kliniczne i materiał biologiczny do pracy doktorskiej zostało otwarte w czerwcu 2021 zgodnie z wcześniejszym planem. W chwili przygotowywania przez Doktorantkę Raportu, do badania było włączonych 176 pacjentów, w tym u 155 chorych przeprowadzono pełną charakterystykę molekularną, niezbędną do oceny sygnatury molekularnej JAK/STAT. W tej populacji wyodrębniono grupę pacjentów (n=19), u których stwierdzono wysoką ekspresję białka błonowego CRLF2 badaniu cytometrii przepływowej i/lub fuzje genowe i mutacje prowadzące do aktywacji szlaku JAK/STAT stwierdzone w badaniach FISH, SNP ora RNA-seq. Doktorantka przeprowadziła szczegółową charakterystykę epidemiologiczną, kliniczną i molekularną tej grupy pacjentów. Kryteria umożliwiające włączenie do badania Rux-cALL-Pol 2020 spełniło do tej pory 3 pacjentów, którzy znajdują się obecnie w różnych fazach leczenia, przy czym jeden z chorych po zastosowaniu terapii celowanej ruxolitynibem oraz standardowej chemioterapii uzyskał remisję molekularną. Sprawna inicjacja badania oraz efektywna rekrutacja pozwalają zakładać z dużym prawdopodobieństwem, że pomimo pewnych opóźnień i mniejszej niż zakładano częstości występowania badanego profilu molekularnego, uda się zgromadzić zakładaną grupę pacjentów w zaplanowanym terminie.

W 2022 Doktorantka jako pierwsza autorka opublikowała w uznanym czasopiśmie Leukemia Research pracę przeglądową dotyczącą zastosowania Ruxolitinibu u pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką limfoblastyczną. Praca jest uzasadnieniem celowości dołączenia inhibitorów kinaz tyrozynowych do protokołów terapeutycznych u pacjentów, u których stwierdzona zostanie sygnatura JAK/STAT, a zatem jest bezpośrednio powiązana z tematem pracy doktorskiej

W ocenianym okresie Doktorantka prezentowała kilka doniesień na najważniejszych polskich konferencjach hematologicznych, w tym doniesienie ustne bezpośrednio powiązane z tematyką pracy doktorskiej : „Zastosowanie Ruxolitinibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z molekularną sygnaturą aktywacji szlaku JAK/STAT: przegląd systematyczny i doświadczenia polskie” na XI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej Status quo et quo vadis, Bydgoszcz, 2-4 czerwca 2022 r.

Ponadto, należy bardzo docenić udział Doktorantki w program SAFER Ukraine dotyczący pomocy pacjentom z chorobami onkologicznymi we współpracy z St Jude Global USA oraz Polskim Towarzystwem Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

Należy zatem uznać, że zaplanowany w Indywidualnym Planie Badawczym termin złożenia dysertacji w dn. 30.09.2024 r. jest w pełni realny.

On the basis of the documentation submitted for evaluation regarding the activity of education at the International Doctoral School of the Medical University of Lodz, the committee assess the doctoral student positively. In particular, it should be stated that:

the planned tasks are carried out in accordance with the schedule, and the research work carried out so far and the results obtained are important for the completion of the doctoral dissertation. The cALL-POL clinical trial, which will collect clinical data and biological material for the doctoral dissertation, was opened in June 2021 as previously planned. At the time of the preparation of the Report by the PhD student, 176 patients were enrolled in the study, including 155 patients with full molecular characterization, necessary to assess the JAK / STAT molecular signature. This population included a group of patients (n = 19) with high expression of the CRLF2 membrane protein by flow cytometry and / or gene fusions and mutations leading to the activation of the JAK / STAT pathway identified in the FISH, SNP or RNA-seq tests. The doctoral student conducted a detailed epidemiological, clinical and molecular characterization of this group of patients. The criteria for inclusion in the Rux-cALL-Pol 2020 study have so far been met by 3 patients who are currently in various stages of treatment, with one of the patients achieving molecular remission after the ruxolitinib targeted therapy and standard chemotherapy. Efficient initiation of the study and effective recruitment allows to assume with a high probability that despite some delays and a lower than expected frequency of the studied molecular profile, it will be possible to collect the assumed group of patients on the planned date.

In 2022, the PhD student was the first author to publish a review of the use of Ruxolitinib in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in the renowned Leukemia Research journal. The work justifies the advisability of adding tyrosine kinase inhibitors to therapeutic protocols in patients with the JAK / STAT signature, and therefore is directly related to the topic of the doctoral dissertation. During the assessed period, the PhD student presented several reports at the most important Polish hematology conferences, including an oral report directly related to the topic of her doctoral dissertation: "The use of Ruxolitinib in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with the molecular signature of the JAK / STAT pathway activation: a systematic review and Polish experience" At the 11th Congress of the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, Status quo et quo vadis, Bydgoszcz, June 2-4, 2022.

In addition, the participation of the PhD student in the SAFER Ukraine program on helping patients with oncological diseases in cooperation with St Jude Global USA and the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology.

In summary, it should be considered that the completion of the dissertation planned in the Individual Research Plan on September 30, 2024 is fully feasible

Opinia dotycząca jakości opieki naukowej i wsparcia w prowadzeniu działalności naukowej
/ Opinion concerning scientific guidance and support in conducting scientific activities

Promotor / Supervisor **dr hab. n. med. WOJCIECH MŁYNARSKI**

BARDZO DOBRA/VERY GOOD

Ocena prezentacji osiągnięć doktoranta i dyskusja naukowa
/ Assessment of Presentation of Achievements and scientific discussion

JULIA KOŁODRUBIEC Prezentacja osiągnięć i dyskusja naukowa / Presentation of Achievements and scientific discussion	Ocena / Assesment
Prezentacja osiągnięć doktoranta / PhD student's Presentation of Achievements	BARDZO DOBRA / DOBRA / DOSTATECZNA / NEGATYWNA * VERY GOOD / GOOD / SATISFACTORY / UNSATISFACTORY *
Dyskusja naukowa / Scientific discussion	BARDZO DOBRA / DOBRA / DOSTATECZNA / NEGATYWNA * VERY GOOD / GOOD / SATISFACTORY / UNSATISFACTORY *

* niepotrzebne skreślić/ delete as appropriate