

**OCENA ŚRÓDOKRESOWA
–ZA OKRES OD 01.10.2022 DO 30.09.2024
MID-TERM ASSESSMENT FOR PERIOD 01.10.2022 – 30.09.2024**

MACIEJ ZDUNEK

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

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

Dysfunkcja genu ETV6 w ostrych białaczkach u dzieci.

Dysfunction of ETV6 gene in acute leukemias in Children.

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.	dr hab. n. med. Tomasz Boczek	Przewodniczący Komisji / Head of the Committee
	Uniwersytet, wydział, instytut / University, faculty, institute: Uniwersytet Medyczny w Łodzi	
2.	dr hab. n. med. Mariusz Hartman	Członek Komisji z UM / Member from the MUL
	Uniwersytet, wydział, instytut / University, faculty, institute: Uniwersytet Medyczny w Łodzi	
3.	Prof. dr hab. n. med. Joanna Rupa-Matysek	Członek Komisji spoza UM / Member from outside the MUL
	Uniwersytet, wydział, instytut / University, faculty, institute: Uniwersytet Medyczny w Poznaniu	
4.	lek. wet. Piotr Kamola	Obserwator – doktorant / Observer – Doctoral student
	Uniwersytet Medyczny w Łodzi/ Medical University of Lodz:	

Ocena końcowa doktoranta MACIEJA ZDUNKA
/ 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 doktoranta. Ocena obejmuje okres 01.10.2022-1.10.2024 i koncentruje się na ocenie mutacji somatycznych i germinalnych genu ETV6. Gen ten odgrywa kluczową rolę w regulacji procesów hematopoezy, szczególnie leukopoezy i trombopoezy oraz angiogenezy, a także jego wpływu na przebieg leczenia ostrej białaczki u dzieci oraz powikłań terapii i długoterminowych wyników leczenia w dziedzinie nauk medycznych. Niniejsze badania dotyczą potencjalnego wpływ mutacji genu ETV6 jako markera wskazującego na predyspozycje do rozwoju powikłań terapii, co może prowadzić do opóźnienia czy przerwania leczenia u dzieci z ostrą białaczką. Ponadto, zbadano ich wartość prognostyczną dotyczącą ryzyka nawrotu choroby i rozwoju długoterminowych powikłań. W niniejszej recenzji staram się ocenić skuteczność i oryginalność badań oraz ich wkład w tę dziedzinę. Główne argumenty i hipotezy badawcze są oryginalne, innowacyjne i dobrze zaprojektowane. Co więcej, temat badań jest bardzo istotny dla poszukiwania nowych markerów prognostycznych i potencjalnych wskaźników powikłań terapii u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki z mutacją w obrębie genu ETV6.

Metodologia badań oparta na ocenie i korelacji wyników badań w momencie rozpoznania, przebiegu leczenia (w szczególności wystąpienia powikłań), obecności choroby resztkowej oraz odległych powikłań wraz z rodzajem mutacji genu ETV6 (punktowa, fuzja genów, liczby kopii genów), jest dobrze przemyślana i zaplanowana. Dotychczasowe dane zostały zebrane, przetworzone, analizowane i interpretowane w sposób właściwy. Na uwagę zasługuje rzadkość występowania mutacji w genie ETV6 co utrudnia zebranie grupy i przygotowanie publikacji, ale nawiązanie współpracy z Cancer Predisposition Department, St. Jude Children's Research Hospital oraz współpraca z innymi ośrodkami onkologii i hematologii dzieci w ramach projektu cALL-Pol oraz możliwość uzyskanie danych od pacjentów z chorobami onkologicznymi z Ukrainy w ramach programu SAFER Ukraine prognozują pozytywnie na ukończenie doktoratu w terminie. Cele drugorzędowe są bardzo praktyczne i mają duży wpływ na przyszłą optymalizację postępowania terapeutycznego i prognozowania powikłań terapii u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki ze zidentyfikowaną mutacją w genie ETV6. Kryteria dla badanej populacji są dobrze zdefiniowane i właściwe. Doktorant podjął udaną próbę oceny dokładności przeglądu istniejącego piśmiennictwa zakończoną publikacją konferencyjną - Maciej Zdunek, Zuzanna Urbańska, Karolina Miarka-Walczuk, Aleksandra Oszer, Julia Kołodrubiec, Agata Pastorczak, Szymon Janczar, Wojciech Młynarski - ALL-432 Germline Mutation of ETV6 Gene Among Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemias: A Nation-Wide Observational Study, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, Volume 24, Supplement 1, 2024, Pages S269-S270, ISSN 2152-2650, [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(24\)01109-1](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(24)01109-1). Dotychczasowa prezentacja wyników jest właściwa. Wstępna analiza wskazuje na trafność i skuteczność zastosowanych metod badawczych, technik laboratoryjnych oraz metod statystycznych. Jednak biorąc pod uwagę stosunkowo krótki czas obserwacji i wstępne dane, nie można jeszcze wyciągnąć ostatecznych wniosków. Konieczna jest kompleksowa końcowa ewaluacja całej kohorty, aby ocenić znaczenie wyników i zaproponować potencjalne przyszłe kierunki badań. Dotychczasowy przebieg szkoły doktorskiej, zaangażowanie w projekty naukowe, współpraca zagraniczna oraz prezentacje doniesień podczas licznych konferencji w

Polsce i za granicą oraz wstępne dane z opublikowane w materiałach konferencyjnych świadczą o dużym zaangażowaniu doktoranta oraz wysokim potencjale naukowy. Przekłada się to na wysoką ocenę śródkresową. Wszystkie etapy harmonogramu pracy badawczej przebiegają niemal planowo i korespondują z indywidualnym planem badawczym (IPB).

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. The evaluation covers the period from October 1,2022, to October 1,2024, and focuses on the assessment of somatic and germline mutations of the ETV6 gene. This gene plays a critical role in regulation of hematopoietic processes, particularly leukopoiesis and thrombopoiesis, and angiogenesis, as well as its impact on the treatment course of acute leukemia in children, therapy-related complications, and long-term outcomes in the field of medical science. This research investigates the potential impact of ETV6 gene mutations as a marker indicating a predisposition to develop complications of therapy, which could lead to delays or discontinuation of treatment in children with acute leukemia. Additionally, it explores their prognostic value concerning the risk of relapse and the development of long-term complications.

In this review, I assess the effectiveness and originality of the research and its contribution to the field. The main arguments and research hypotheses are original, innovative and well designed. Moreover, the research topic is very relevant for identifying new prognostic markers and potential indicators for complications in children treated for acute leukemia with mutations in the ETV6 gene.

The study methodology, which evaluates and correlates test results at diagnosis, the course of treatment (especially the occurrence of complications), presence of minimal residual disease and distant complications alongside the type of ETV6 gene mutation (point mutation, gene fusions, and gene copy numbers), is thought out and well-planned. The data collected thus far has been appropriately gathered, processed, analyzed and interpreted. Notably, the rarity of mutations in the ETV6 gene presents challenges in assembling a study group and preparing a publication. However, the establishing cooperation with the Cancer Predisposition Department, St. Jude Children's Research Hospital and collaboration with other pediatric oncology and hematology centers through the cALL-Pol project, as well as obtaining data from oncology patients from Ukraine via the SAFER Ukraine program, offers promising prospects for completing the doctorate on time. The secondary objectives are highly practical and will significantly impact the future optimization of therapeutic management and the prognosis of complications in children treated for acute leukemia with identified ETV6 gene mutations. The criteria for the study population are well defined and appropriate. The doctoral student has made a successful attempt to evaluate the existing literature, culminating in a conference publication: Maciej Zdunek, Zuzanna Urbańska, Karolina Miarka-Walczyk, Aleksandra Oszer, Julia Kolodrubiec, Agata Pastorczak, Szymon Janczar, Wojciech Młynarski - ALL-432 Germline Mutation of ETV6 Gene Among Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemias: A Nation-Wide Observational Study, *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, Volume 24, Supplement 1, 2024, Pages S269-S270,ISSN 2152-2650,[https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(24\)01109-1](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(24)01109-1). The presentation of the study results to date is proper. The preliminary analysis indicates the relevance and effectiveness of the research methods, laboratory techniques, and statistical approaches employed. However, given the relatively short observation period and preliminary data, definitive conclusions cannot yet be drawn. A comprehensive, final evaluation of the entire cohort is necessary to assess the significance of the results and suggest potential future research directions. Thus far, the progress in doctoral school program, involvement in scientific projects, international collaborations, and presentations of numerous conferences in Poland and abroad, combined with the preliminary data from presented in conference materials, reflects the doctoral student's great commitment and high scientific potential. This translates into a high mid-term evaluation. All stages of the research work schedule are almost on schedule and align with the individual research plan.

**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. SZYMON JANCZAR
BARDZO DOBRA/VERY GOOD

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

MACIEJ ZDUNEK Prezentacja osiągnięć i dyskusja naukowa / Presentation of Achievements and scientific discussion	Ocena / Assesment
Prezentacja osiągnięć doktoranta / PhD student's Presentation of Achievements	BARDZO DOBRA VERY GOOD
Dyskusja naukowa / Scientific discussion	BARDZO DOBRA VERY GOOD

* niepotrzebne skreślić/ delete as appropriate