

# Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr n. biol. Ewy Jasek-Gajdy

---

## I. Dane biograficzne i osiągnięcia zawodowe

Dr Ewa Jasek-Gajda uzyskała dyplom magistra biologii ze specjalnością biologia molekularna na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2000r. Stopień doktora nauk biologicznych uzyskała w 2006r na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie na podstawie pracy pt. „Badanie lekowrażliwości komórek białaczkowych *in vitro*”. Promotorem w przewodzie była prof. dr hab. Jadwiga Mirecka.

Dr Ewa Jasek-Gajda od 2007r jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Histologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, początkowo na stanowisku asystenta, a od 2009r – adiunkta.

## II. Ocena „osiągnięcia naukowego”

Przedstawionym do oceny „osiągnięciem naukowym” jest cykl 3 publikacji objętych wspólnym tytułem „Ocena skojarzonego działania inhibitorów szlaków sygnałowych w hodowli ludzkich komórek białaczkowych.” Artykuły zostały opublikowane w latach 2019-2020 w recenzowanych czasopismach naukowych o współczynniku oddziaływania (IF) mieszczącym się w zakresie 3,28 - 5,014. Łączny IF wynosi 12,837, a liczba punktów MNiSW – 270. Wszystkie prace mają charakter oryginalny. We wszystkich dr Ewa Jasek-Gajda jest pierwszą autorką.

Komórki nowotworów układu krwiotwórczego cechują się wzmożoną proliferacją i zmniejszoną zdolnością do apoptozy, co przekłada się na wydłużony czas ich życia. Prowadzi to do kumulacji w obrębie szpiku kostnego, krwi, śledziony i innych narządów. Powyższe zaburzenia są skutkiem mutacji, które wpływają na funkcjonowanie wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych w komórkach białaczkowych. Jednym z najistotniejszych jest szlak Ras/Raf/MEK/ERK, w którym przekazywanie informacji odbywa się na drodze kaskadowej fosforylacji białek. Kinazy ERK1 i ERK2 mają wpływ na ekspresję genów kodujących wiele białek regulatorowych zaangażowanych w cykl komórkowy i apoptozę, takich jak czynniki transkrypcyjne NF-κB i STAT3, białko regulacyjne p21 czy antyapoptotyczne białko surwiwina.

Wszystkie prace w ramach „osiągnięcia naukowego” odnoszą się do wyników badań eksperymentalnych dotyczących hamowania szlaków sygnałowych na drodze interwencji farmakologicznej. W eksperymentach stosowano inhibitory ERK1/2 (VX-11e oraz AZD0364) w skojarzeniu z inhibitorami topoizomerazy II (voreloxin), czynnika transkrypcyjnego STAT3 (STA-21) oraz kinazy 3-fosfatydyloinozytolu PI3K (ZSTK474). Badano ich wpływ na proliferację, przeżywalność, cykl komórkowy, stres oksydacyjny oraz apoptozę komórek linii białaczkowych. Badania były prowadzone *in vitro* z wykorzystaniem komórek różnych linii: MOLM-14 (ostra białaczka szpikowa), REH (ostra białaczka limfoblastyczna z linii rozwojowej limfocytów B), MOLT-4 (ostra białaczka limfoblastyczna z linii rozwojowej limfocytów T) oraz K562 (przewlekła białaczka szpikowa). Badania miały również na celu określenie rodzaju interakcji pomiędzy stosowanymi inhibitorami (synergizm, addycja i antagonizm) oraz wyjaśnienie mechanizmów komórkowych odpowiedzialnych za obserwowane efekty ich skojarzonego działania.

Cykl otwiera praca opublikowana w *Apoptosis* w 2019 roku (IF=4,543). Oceniano w niej wpływ inhibitora ERK2 (VX-11e) w skojarzeniu z inhibitorem topoizomerazy II (voreloxin) na komórki białaczkowe linii MOLM-14, REH, MOLT-4 oraz K562. Wykazano, że skojarzone działanie obu inhibitorów ma synergistyczny, antyproliferacyjny oraz proapoptotyczny wpływ na komórki linii białaczkowych MOLM-14, REH oraz MOLT-4, przejawiający się hamowaniem cyklu komórkowego w fazie G0/G1, wzrostem poziomu białka p21 oraz spadkiem poziomu białek NF-κB i surwiwiny.

Druga praca, opublikowana w *Cancer Genomics & Proteomics* w 202 roku (IF=3,28), dotyczyła jednoczesnego hamowania kinaz ERK1/2 i czynnika transkrypcyjnego STAT3 w komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej (linie REH i MOLT-4). Stosowano do tego celu inhibitory VX-11e i STA-21. Wykazano, że takie skojarzenie synergistycznie obniża przeżywalność i nasila apoptozę komórek linii ostrej białaczki limfoblastycznej poprzez indukcję stresu oksydacyjnego. Może to być związane ze wzrostem poziomu białka p21 na drodze niezależnej od białka p53 w komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej z linii rozwojowej limfocytów B (REH) oraz ze spadkiem poziomu surwiwiny i PTP4A3 w komórkach ostrej białaczki limfoblastycznej z linii rozwojowej limfocytów T (MOLT-4).

Trzecia praca cyklu została opublikowana w *Antioxidants (Basel)* w 2020 roku (IF=5,014). Odnosiła się ona do hamowania szlaków kinaz ERK1/2 oraz PI3K/AKT w komórkach białaczkowych linii MOLM-14, REH, MOLT-4 i K562. Inhibitory ADZ0364 i ZSTK474 stosowano pojedynczo oraz w skojarzeniu. Wykazano, że działając synergistycznie powodują znaczne obniżenie przeżywalności i nasilenie apoptozy komórek linii MOLM-14, MOLT-4 i REH poprzez spadek poziomu surwiwiny oraz zależną od typu komórek białaczkowych modulację szlaków odpowiedzi antyoksydacyjnej i wzrost poziomu stresu oksydacyjnego. Z kolei komórki przewlekłej białaczki szpikowej (K562) charakteryzują się niską wrażliwością na inhibitory ERK1/2 stosowane pojedynczo czy w skojarzeniu.

Leczenie ukierunkowane na hamowanie wewnątrzkomórkowych celów molekularnych stanowią jedną z najbardziej rozwojowych gałęzi w onkohematologii. W odniesieniu do

niektórych nowotworów stało się już dominującą terapią pierwszej linii, wpływając zasadniczo na rokowanie chorych co do przeżycia i zachowania dobrego stanu funkcjonalnego. Podjęcie badań w tym obszarze jest więc w pełni uzasadnione. Dr Jasek-Gajda postawiła w swoich pracach odpowiednie hipotezy, a następnie właściwie zaplanowała i zrealizowała ich weryfikację w warunkach doświadczalnych. Wybór nowoczesnych metod badawczych był adekwatny, a wyciągane wnioski uzasadnione wynikami. Publikacje przedstawione jako „osiągnięcie naukowe” cechują się bardzo dużą spójnością i mogą przyczynić się do dalszego rozwoju badań w danym obszarze wiedzy. Cykl spełnia wymogi stawiane „osiągnięciom naukowym” dla kandydatów do stopnia doktora habilitowanego.

### III. Ocena „istotnej aktywności naukowej”

Zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Oddział Informacji Naukowej Biblioteki Medycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie dr Ewa Jasek-Gajda jest autorem 31 prac, spośród których wszystkie mają charakter prac oryginalnych. Wszystkie zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych. W ośmiu z nich (w tym, w trzech wykazanych jako „osiągnięcie naukowe”) dr Jasek-Gajda jest pierwszym autorem. W trzech kolejnych jest ona drugim autorem, a w pięciu – trzecim autorem.

Łączny wskaźnik oddziaływania publikacji („impact factor”) wynosi 75,912 (63,075 z wyłączeniem prac przedstawionych jako „osiągnięcie naukowe”). Łączny IF prac oryginalnych z pierwszym autorstwem to 21,082 (8,245 z wyłączeniem prac wykazanych jako „osiągnięcie naukowe”). Uzupełnieniem dorobku jest współautorstwo rozdziału w zagranicznej monografii naukowej.

Łączna liczba cytowań wg bazy Web of Science wynosi 203 (183 z wyłączeniem autocytowań), a wartość indeksu Hirscha – 9.

Najistotniejszym, w moim przekonaniu, kierunkiem naukowym dr Jasek-Gajdy są badania dotyczące hamowania szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych. Oprócz przedstawionych w ramach cyklu jako „osiągnięcie naukowe”, dr Jasek-Gajda może poszczycić się jeszcze dwoma publikacjami (*Anticancer Research* 2014 i 2018), w których jest pierwszą autorką. W pierwszej z nich oceniała wpływ inhibitora PARP (PJ34) w skojarzeniu z worinostatem, inhibitorem deacetylazy histonów, na proliferację, przeżywalność i apoptozę komórek linii białaczkowców. W drugiej pracy badała wpływ selektywnego inhibitora MEK (TAK-733) na indukowaną inhibitorem topoizomerazy II (vereloxin) apoptozę komórek linii HL60. Obie prace dostarczyły istotnych wyników uzasadniających celowość badań podjętych w cyklu „osiągnięcia naukowego”.

Drugim obszarem działalności naukowej były prace dotyczące biologicznych właściwości związków siarki. Badania metabolizmu L-cysteiny w ludzkich komórkach nowotworowych linii glioblastoma i neuroblastoma hodowanych w obecności naturalnych donorów siarki były

przedmiotem dwóch publikacji z udziałem dr Jasek-Gajdy (*Amino Acids* 2017 i 2018). Z kolei wyniki badań nad wpływem wodorosiarczku sodu na migrację mysich plemników *in vitro* zostały opublikowane w *Folia Biologica (Krakow)* w 2015 roku.

Dr Jasek-Gajda uczestniczyła jako główny wykonawca grantu Narodowego Centrum Nauki w badaniach dotyczących ilościowej i morfologicznej okołodobowej zmienności połączeń synaptycznych oraz związanych z nimi białek w korze somatosensorycznej myszy. Wyniki tych badań, a także innych – pokrewnych, dotyczących uczenia asocjacyjnego, były źródłem sześciu publikacji o międzynarodowym zasięgu.

Histopatologia układu sercowo-naczyniowego to kolejny szeroki zakres prac badawczych z udziałem dr Jasek-Gajdy. Niezwykle owocne były w tym zakresie badania nad degeneracją wapniową zastawki aortalnej, w których autorzy wykazali, że w procesie tym istotny udział mają różne lokalne i napływowe komórki oraz produkowane przez nie czynniki. W innych badaniach oceniano wpływ nebiwololu, leku z grupy beta-blokerów na składniki blaszek miażdżycowych u myszy z wyłączonym genem dla apolipoproteiny E. We współpracy z Kliniką Nefrologii UJ CM prowadzono badania dotyczące naczyniowego efektu działania zaawansowanych produktów glikacji białek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Z kolei współpraca z Katedrą Medycyny Sądowej UJ CM umożliwiła przeprowadzenie badań nad histopatologią unaczynienia ludzkiej przysadki mózgowej, a współpraca z Zakładem Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji UJ CM dała możliwość przeprowadzenia badań nad regeneracją ubytków błony śluzowej jamy ustnej. Wszystkie te przejawy działalności naukowej zaowocowały trzynastoma publikacjami w recenzowanych czasopismach naukowych.

Współpraca naukowa dr Jasek-Gajdy nie ogranicza się tylko jednostek krajowych. Uczestniczyła ona w pracach realizowanych w ośrodku badawczym HASYLAB/DESY w Hamburgu (Niemcy), INSERM U966 – Inflammation, Chimiokines & Immunopathologie w Clarmat (Francja) oraz Singapore Synchrotron Light Source, National University of Singapore. Od 2013 roku współpracuje ponadto z Instytutem Metalurgii i Inżynierii Materiałowej PAN w Krakowie m.in. w ramach badań nad prekursorami analogów tkankowych do zastosowań w protezach układu sercowo-naczyniowego.

Całość dorobku naukowego dr Jasek-Gajdy wskazuje na umiejętność samodzielnego kreowania jak i realizacji projektów naukowych o dużej wartości poznawczej, wykraczających poza zespół badawczy w miejscu zatrudnienia. Daje obraz samodzielnego naukowca o bardzo dużym potencjale i pozwala mieć nadzieję na szybki dalszy rozwój.

#### IV. Inne aktywności i osiągnięcia

Dr Jasek-Gajda jest od 2007 roku prowadzi działalność dydaktyczną. Obejmuje ona ćwiczenia mikroskopowe z przedmiotu „Histologia z cytofizjologią” ze studentami kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego. Dotyczy to również studentów anglojęzycznych. W latach 2009-2019 prowadziła też wykłady dla studentów kierunku analityki medycznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. Od 2009 roku koordynuje kurs „Histologia” dla studentów kierunku biofizyki Wydziału Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej UJ, a od 2020 roku prowadzi wykłady dla studentów II roku Wydziału Lekarskiego UJ CM. Za działalność dydaktyczną była dwukrotnie nagradzana przez Rektora UJ. Jest też laureatką nagrody Rektora UJ CM za działalność naukową.

#### V. Wniosek końcowy

Po szczegółowym przeanalizowaniu dorobku naukowego stwierdzam, że prace dr n. biol. Ewy Jasek-Gajdy stanowią jej cenny samodzielny dorobek. Reprezentują wysoki poziom naukowy, a uzyskane wyniki badań wnoszą nowe wartości, stanowiące znaczący wkład w rozwój reprezentowanych dziedzin. Zarówno cykl prac przedstawiony jako „osiągnięcie naukowe” jak i całość dorobku dr n. biol. Ewy Jasek-Gajdy spełniają kryteria wymagane w postępowaniu habilitacyjnym. Z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie dr Jasek-Gajdy do dalszych etapów postępowania.

Prof. dr hab. Sebastian Giebel