

Poznań, 19 stycznia 2022 r.

## RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym dr n. biol. Ewy Jasek-Gajdy  
z Katedry Histologii  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

**pt. Ocena skojarzonego działania inhibitorów szlaków sygnałowych w hodowli ludzkich komórek białaczkowych**

### **Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego znaczny wkład autora w rozwój dyscypliny**

#### Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Pomimo bardzo dużego postępu jaki dokonał się i nadal dokonuje się w obszarze leczenia chorych z nowotworami układu krwiotwórczego, nadal istnieje stosunkowo duża grupa chorych, u których klasyczne metody terapii skojarzonej (uwzględniającej m.in. chemio- i radioterapię) nie przynoszą spodziewanego efektu.

Najlepszą alternatywą w tej grupie chorych wydaje się być wdrożenie leczenia ukierunkowanego na hamowanie określonych ścieżek sygnałowych, czy też wyłączenie (ograniczenie) wielokrotnie złożonych interakcji pomiędzy czynnikami odpowiedzialnymi za proliferację blastów białaczkowych. Ale nie tylko. Rozwój takich form terapii może również przynieść określone korzyści chorym, którzy w dobrym stopniu odpowiadają na klasyczną chemio- i radioterapię. Wprowadzenie inhibitorów poszczególnych ścieżek sygnałowych może bowiem pozwolić na ograniczenie dawek chemioterapeutyków, a tym samym zmniejszyć ich ogólnoustrojową toksyczność.

Cały czas dopiero poznajemy złożoność mechanizmów, które warunkują transformację nowotworową w białaczkach, a następnie podtrzymują rozwój klonu komórek nowotworowych. Wiemy, że nie jesteśmy jeszcze w stanie odwrócić zmian, które zadziały się na poziomie genomu. Ale możemy próbować hamować ekspresję poszczególnych genów – czy to na poziomie mRNA, czy to białka.

Na tym tle, należy bardzo wysoko ocenić trafność podjętej tematyki badawczej. Jest ona niezwykle aktualna i oryginalna. W dostępnym piśmiennictwie analiza inhibitorów VX-11e, STA-21 oraz AZD0364 w hamowaniu szlaków sygnałowych i komórkowych w nowotworach nie została szeroko zbadana. Pojedyncze doniesienia wskazują na potencjalną użyteczność takich cząsteczek w siatkówczaku oraz mięsaku kościopochodnym. Nieco więcej doniesień

dokumentuje znaczenie inhibitorów topoisomerazy II oraz kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (odpowiednio voreloxin i ZSTK474). Ale i w tych pracach ww. inhibitory są omawiane w sposób oddzielny, bez próby przedstawienia ich łącznego działania (synergistycznego lub antagonistycznego).

Co więcej, zrealizowane prace badawcze (będące podstawą wyników przedstawionych w publikacjach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego) opierają się o klasyczną metodologię badań podstawowych. To bardzo ważne, ponieważ wyłącznie jednoznaczne wyniki uzyskane na tym etapie mogą być punktem wyjścia do kontynuowania prac w ramach dalszych badań stosowanych i wdrożeniowych

#### Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Nie wszystkie przyjęte na wstępie pracy badawczej założenia okazały się znaleźć swoje potwierdzenie w osiągniętych wynikach. Na przykład komórki linii K562 (przewlekła białaczka szpikowa) okazały się charakteryzować niską wrażliwością na AZD0364. Z drugiej strony linie komórkowe MOLM-14 (ostra białaczka szpikowa), REH (ostra białaczka limfoblastyczna, linia B) oraz MOLT-4 (ostra białaczka limfoblastyczna, linia T), w ogólnym zarysie, w wyniku ekspozycji na VX-11e, STA-21, AZD0364, voreloxin oraz ZSTK474, odpowiedziały obniżeniem przeżywalności, nasiloną apoptozą oraz wzrostem stężenia białka p21. Szczególnie wartościowe wyniki udało się uzyskać w zakresie ograniczenia przeżywalności linii komórkowych blastów identyfikowanych w ostrych białaczkach, w następstwie podania trzech pierwszych inhibitorów (VX-11e, STA-21, AZD0364). Uzyskane dane są bezprecedensowe, o bardzo dużym potencjale praktycznym oraz niebagatelnym znaczeniu dla rozwoju dyscypliny.

Ww. wyniki zostały przedstawione w trzech spójnych publikacjach wydanych (lata 2019 – 2020) w czasopismach z punktacją IF oraz ministerialną. Sumaryczny IF cyklu wynosi 12,837, a punktacja MNiE = 270. Oczywiście, miarą osiągnięcia naukowego będą w przyszłości cytowania lub zmodyfikowane protokoły terapeutyczne, niemniej opublikowanie rezultatów badań w dobrych periodykach (należących do Q1 oraz Q2), gwarantuje ich dobre upowszechnienie oraz dotarcie do najbardziej zainteresowanych grup odbiorców. A to może się przełożyć w przyszłości na osiągnięcie lepszych wyników leczenia, co z pewnością stanowiłoby istotny wkład w rozwój hematologii.

#### **Ocena dorobku naukowego Habilitantki – w tym, istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej**

Poza publikacjami stanowiącymi osiągnięcie naukowe, dr n. biol. Ewa Jasek-Gajda jest współautorką 28 publikacji o łącznym wskaźniku wpływu IF = 63,075. Indeks Hirscha wynosi 9. Prace naukowe będące zarówno w dorobku naukowym Habilitantki oraz stanowiące przedmiot osiągnięcia naukowego były cytowane nieco ponad 200 razy.

Powyższe parametry wskazują na to, że osoba dr Jasek-Gajdy jest rozpoznawana w środowisku naukowym.

Wspólnym mianownikiem zainteresowań badawczych dr Ewy Jasek-Gajdy jest histologia, ale zainteresowania te nie ograniczają się wyłącznie do zaburzeń funkcji układu krwiotwórczego. Owszem, ocena potencjalnych czynników (również inhibitorów), które mogłyby zmniejszyć

przeżywalność komórek nowotworowych w białaczkach jest jednym z głównych zainteresowań badawczych Habilitantki, ale w niemalże równym stopniu p. dr Ewa Jasek-Gajda poświęca swoją uwagę plastyczności komórek nerwowych, histopatologii i histofizjologii układu sercowo-naczyniowego, regeneracji nabłonków, czy też biologicznym właściwościom siarki.

Pasje badawcze rozwija w oparciu o międzynarodową współpracę oraz pobyty naukowe w zagranicznych ośrodkach badawczych.

W latach 2004-2006, odbywała kilkukrotne staże naukowe w Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Patologie et Virologie Moleculaires, Hopital St Louis w Paryżu, w ramach stypendiów naukowych przyznanych przez Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Region Ile-de-France oraz Societe Francaise du Cancer.

W 2012 r., w ramach badań nad mechanizmami kalcyfikacyjnej degeneracji zastawki aortalnej prowadzonymi we współpracy z Oddziałem Zastosowań Fizyki i Badań Interdyscyplinarnych Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego PAN w Krakowie, kierowanym przez prof. Wojciecha Kwiatka, p. dr Ewa Jasek-Gajda wyjechała na tygodniowy pobyt naukowy do ośrodka badawczego (HASYLAB/DESY) w Hamburgu, wyposażonego w synchrotron pozwalający na precyzyjną analizę ilościową pierwiastków w próbkach tkankowych. Wykonała tam pomiary rozmieszczenia i zawartości pierwiastków (m.in. P, S, Cl, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Br, Se, Sr) w ludzkich tkankach, wykorzystując metodę SRIXE (synchrotron radiation-induced X-Ray emission).

W 2014 r. odbyła miesięczny staż naukowy w INSERM U966 - Inflammation, Chimiokines & Immunopathologie w Clamart (Francja). Głównym celem pobytu było nabycie praktycznych umiejętności w zakresie nowoczesnych metod badań komórkowych i molekularnych, dotyczących transferu energii (BRET, HTFR) oraz optymalizacji procedur immunohistochemicznych. W latach 2015-2016 współpracowała z zespołem naukowym z ośrodka badawczego w Singapurze (Singapore Synchrotron Light Source, National University of Singapore) w badaniach dotyczących fizykochemicznej analizy ludzkiej przysadki mózgowej, uczestnicząc w interpretacji wyników uzyskanych z pomiarów spektroskopowych w odniesieniu do obrazu histologicznego badanego obszaru tkanki.

Wreszcie, od 2013 r. Habilitantka współpracuje z prof. Romanem Majorem z Instytutu Metalurgii i Inżynierii Materiałowej PAN w Krakowie w ramach badań nad prekursorami analogów tkankowych do zastosowań w protezach układu sercowo-naczyniowego oraz (od 2019 roku) dla potrzeb konstrukcji implantów przeznaczonych do regeneracji dużych ubytków kości szczęki po resekcji guza i implantów palców po amputacji. Celem prowadzonych badań jest analiza oddziaływania modyfikowanych powierzchni biomateriałów z krwią, w zakresie oceny adsorpcji białek osocza do badanej powierzchni oraz oceny interakcji komórka-materiał.

Efektom ww. aktywności naukowej jest osiem publikacji naukowych wydanych w czasopiśmie o międzynarodowym zasięgu.

## **Ocena dorobku dydaktycznego oraz organizacyjnego**

Dorobek dydaktyczny Habilitantki jest adekwatny do długości i rodzaju dotychczasowego zatrudnienia.

Dr Ewa Jasek-Gajda prowadzi w językach polskim i angielskim ćwiczenia mikroskopowe z przedmiotu „Histologia z cytofizjologią” dla studentów kierunków lekarskiego i lekarsko-dentystycznego Wydziału Lekarskiego UJ CM.

W latach 2009 - 2019 prowadziła wykłady z histologii i technik mikroskopowych oraz ćwiczenia mikroskopowe i laboratoryjne dla studentów kierunku analityki medycznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM. Od 2009 r. koordynuję kurs „Histologia” oraz prowadzi wykłady i ćwiczenia mikroskopowe dla studentów kierunku biofizyki Wydziału Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej UJ.

Od 2020 r. koordynuje kurs „Cytobiologia medyczna” oraz prowadzi wykłady dla studentów II roku kierunku lekarskiego i lekarsko-dentystycznego Wydziału Lekarskiego UJ CM.

Od 2014 r. uczestniczy również w działalności pracowni mikrofotografii cyfrowej Katedry Histologii, przygotowując m.in. cyfrowe obrazy mikroskopowe preparatów dydaktycznych prezentowanych na ćwiczeniach kursu histologii.

Dr Ewa Jasek-Gajda udziela się również w przestrzeni miejskiej, mediach społecznościowych oraz wydarzeniach naukowych. Od 2008 r. uczestniczy w organizacji prezentacji działalności Katedry Histologii na corocznym Festiwalu Nauki w Krakowie. W latach 2014 - 2018 współredagowała stronę internetową Katedry Histologii UJ CM, zawierającą kluczowe informacje dydaktyczne, w tym mikrofotografie preparatów prezentowanych w trakcie kursu histologii.

W latach 2020 - 2021 pełniła rolę recenzenta streszczeń prac zgłoszonych na międzynarodową studencką konferencję naukową o charakterze biomedycznym WIMCS (Warsaw International Medical Congress for Young Scientists). W ramach popularyzacji osiągnięć współczesnej nauki skierowanej do szerokiego grona odbiorców, przedstawia również wyniki opublikowanych przez siebie badań naukowych na stronie internetowej uniwersyteckiego serwisu „Po Prostu Nauka” (<https://poprostunauka.cm-uj.krakow.pl>)

## **Wniosek końcowy**

Ubiegająca się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, dr n. biol. Ewa Jasek-Gajda posiada bardzo dobry dorobek naukowy. Skumulowany IF oparty o wszystkie pełnotekstowe publikacje (również te, które wchodzą w skład osiągnięcia naukowego) przekracza 75 pkt. Dorobek organizacyjny jest adekwatny do zajmowanego stanowiska, zainteresowań naukowych, a także specyfiki wykonywanej pracy.

Osiągnięcie naukowe pt. "Ocena skojarzonego działania inhibitorów szlaków sygnałowych w hodowli ludzkich komórek białaczkowych" wnosi duży wkład w rozwój nauki zarówno w zakresie podstawowym jak i stosowanym. Osiągnięcie zawiera cechy nowatorstwa, a przydatność

otrzymanych wyników dla rozwoju dyscypliny może przełożyć się na wprowadzenie w najbliższych latach nowych metod leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, oraz opierając się na Ustawie z dnia 20 lipca 2018 - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stwierdzam, że przedstawione przez dr n. biol. Ewę Jasek-Gajdę osiągnięcie naukowe na stopień doktora habilitowanego, aktywność naukowa (realizowana również w innych jednostkach naukowych), a także dorobek dydaktyczny i organizacyjny **stanowią podstawę do uzyskania stopnia doktora habilitowanego.**

Prof. dr hab. Michał Nowicki