



**KATEDRA I ZAKŁAD BIOCHEMII  
I BIOLOGII MOLEKULARNEJ  
UNIwersytet Medyczny w Lublinie**

20-093 Lublin, ul. dr W. Chodźki 1  
tel. fax 48 (81) 742-37-93

---

Lublin, 20.12.2020

### **Recenzja**

Dotycząca postępowania habilitacyjnego Pani dr n. biol. Joanny Gruszczyńskiej-Biegała w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na podstawie osiągnięcia naukowego pt. **„STIM jako białka regulatorowe jonów wapnia w neuronach – występowanie, funkcja, białka docelowe”**

### **Informacje o Habilitantce**

Dr n. biol. Joanna Gruszczyńska-Biegała jest absolwentką kierunku chemii w zakresie inżynierii bioprosesowej i środowiskowej (1999) na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej. Po ukończeniu studiów została asystentem, a następnie doktorantką (2001-2007) w Zakładzie Biochemii Mięśni, Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN, a następnie była zatrudniona na stanowisku badacza (2007-2008), post-doc (2008-2011), i starszego badacza w Laboratorium Neurodegeneracji Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie. Od roku 2019 pracuje jako adiunkt w Pracowni Biologii Molekularnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im M. Mossakowskiego, PAN, Warszawa.

Dr Joanna Gruszczyńska-Biegała w 2008 roku uzyskała tytuł doktora nauk biologicznych, specjalność: biochemia, nadany przez Radę Naukową Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie na podstawie rozprawy doktorskiej „Udział zmian konformacji aktyny w regulacji skurczu szkieletowych mięśni kręgowców”.

Doświadczenia zawodowe i naukowe Dr Joanna Gruszczyńska-Biegała pogłębiła poprzez współpracę zagraniczną oraz szereg krótko i długoterminowych staży w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych – m.in. w Zakładzie Biochemii Stanowego Uniwersytetu w Kansas, Manhattan, USA (12 m-cy), dwukrotnie w Szkole Nauk Biomedycznych Uniwersytetu w Leeds, Anglia, (4 i 8 miesięcy), oraz Zakładzie Neurologii Uniwersytetu w Dusseldorfie, Niemcy (2 miesiące).

Pani dr n. med. Joanna Gruszczyńska-Biegała była kierownikiem projektu SONATA Nr 2011/01/D/NZ3/02051 (NCN) „Udział białek STIM oraz rola pojemnościowego napływu wapnia (SOCE) w homeostazie wapniowej neuronów” (2011-2018), a obecnie jest kierownikiem projektu badawczego SONATA BIS nr 2017/26/E/NZ3/01144 (NCN) „Białka STIM jako nowe regulatory transportu receptorów NMDA w neuronach” (2018-2023). Była też głównym wykonawcą lub wykonawcą 5 projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki lub Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, nr 1900/B/P01/2010/39; S001/P-N/2007/0101GZ0713; 0425/P04/2005/28; oraz 2 projektów międzynarodowych: REGPOT229676 i NCBR/ERA NET RUS/03/2012.

Świadczy to o umiejętności pozyskiwania funduszy zewnętrznych na proponowane przez Nią badania.

### **Działalność organizacyjna**

W zakresie działalności organizacyjnej Habilitantka brała udział we współorganizacji trzech konferencji krajowych: VIII Parnas Conference (2011), Warszawa, Polska; 11th Meeting of the European Calcium Society (2010) Warszawa, Polska; oraz konferencji poświęconej pamięci profesora Witolda Drabikowskiego (2004) Warszawa, Polska.

Pani dr Joanna Gruszczyńska-Biegała była recenzentem 7 manuskryptów w kilku czasopismach międzynarodowych o IF powyżej 3 (*Cellular and Molecular Life Sciences, International Journal of Molecular Sciences, Clinical Interventions in Aging*), co świadczy o tym, że zaczyna być rozpoznawana w międzynarodowym środowisku naukowym. Habilitantka jest lub była członkiem towarzystw naukowych: European Society for Muscle Research (ESMR); European Calcium Society (ECS); European Calcium Society (ECS).

## Ocena dorobku naukowego

Z analizy dorobku naukowego dr Joanny Gruszczyńskiej-Biegała wynika, że poza pracami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego (5 artykułów, IF 20,615) jest Ona autorem lub współautorem 11 publikacji oryginalnych pełnotekstowych z IF. Łączny Impact Factor wszystkich publikacji wynosi ponad 60. Łączna punktacja MNiSW wynosi ponad 500. Liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 543 (bez autocytowań 497), indeks Hirscha 13.

Dr Joanna Gruszczyńska-Biegała brała czynny udział w międzynarodowych i krajowych kongresach naukowych prezentując doniesienia ustne na 7 konferencjach.

Główne zainteresowania badawcze Habilitantki (poza doniesieniem naukowym) dotyczą sygnalizacji z udziałem wapnia w komórkach neuronalnych i jej potencjalnego związku z patogenezą szeregu chorób – m.in. chorobą Huntingtona (*Frontiers in Molecular Neuroscience* 2013), przewlekłą padaczką (*Experimental Neurology* 2011), czy chorobą Alzheimera (*Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 2009). Starsze prace Habilitantki dotyczą m.in. białek strukturalnych komórki – regulacji interakcji aktyny z miozyna (*Journal of Biological Chemistry*, 2004), roli transbłonowych receptorów – integryn i ich interakcji z enzymem ADAM12 (*Experimental Cell Research*, 2004), jak również funkcji tego ostatniego podczas różnicowania komórek mięśni (*Molecular and Cellular Biology*, 2003) oraz kooperacji w/w białek w tym procesie (*Journal of Biological Chemistry*, 2005). Inne aspekty badań dr Joanny Gruszczyńskiej-Biegała dotyczyły modyfikacji potranslacyjnej integryn podczas ich łączenia się z lamininą (*Biochemical Journal*, 2005). Autorka posługuje się szerokim wachlarzem technik badawczych – począwszy od metod izolacji i hodowli pierwotnych komórek nerwowych, poprzez standardowe i zaawansowane techniki biochemiczne (elektroforezy, WB, testy przeżywalności, badania powinowactwa białek, ko-immunoprecypitacji białek) i immunocytochemiczne (z wykorzystaniem obrazowania sygnalizacji wapniowej i znakowania immunofluorescencyjnego, metoda ligacji zbliżeniowej białek, ko-lokalizacji białek) po techniki biologii molekularnej (klonowanie, transfekcje), co świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu eksperymentalnego.

## Ocena osiągnięcia naukowego

Prezentowany cykl prac będący osiągnięciem naukowym jest spójny tematycznie, koncentruje się wokół funkcji białek STIM w sygnalizacji komórkowej za pośrednictwem wapnia w modelu izolowanych neuronów szczurzych w warunkach *in vitro*. Podjęty temat badawczy jest jak najbardziej celowy i oryginalny. Oceniany cykl publikacji składa się z 5 prac pełnotekstowych o łącznym IF równym **20,615** i zawiera 1 pracę przeglądową oraz 4 prace oryginalne.

Ze względu na znikome informacje na temat obecności białek STIM w komórkach pobudliwych Habilitantka w pierwszych dwóch pracach cyklu podjęła się analizy obecności STIM1 w komórkach OUN w modelu mysim (*Neurochem Int*, 2009), oraz STIM1 i STIM2 w modelu szczura (*PLOS ONE*, 2011), wykrywając je w szeregu struktur mózgu zarówno na poziomie białka, jak i mRNA. Wykazała też różnice w ekspresji poszczególnych białek w różnych strukturach mózgu, jak również różnice między ekspresją tych białek w konkretnych regionach OUN i rodzajach komórek nerwowych oraz w obrębie neuronów (*PLOS ONE*, 2011). Wykorzystując zaawansowane techniki badawcze Autorka potwierdziła ko-lokalizację białek STIM z białkami kanału wapniowego błony komórkowej (ORAI1) pod wpływem uwolnienia wapnia z siateczki śródplazmatycznej, udowadniając istnienie SOCE w neuronach, sugerując przy tym różną funkcję STIM 1 i STIM2 w tym procesie. STIM1 ma być odpowiedzialny za utrzymanie poziomu jonów wapnia i aktywować SOCE dopiero po całkowitym opróżnieniu wapnia z ER, podczas gdy STIM2 aktywuje konstytutywny napływ jonów regulując spoczynkowy poziom wewnątrzkomórkowego wapnia (*Neurochem Int*, 2009, *PLOS ONE*, 2011, *Journal of Neurochemistry*, 2013). Habilitantka wykazała również, że STIM1 i STIM2 mogą oddziaływać na inne niż ORAI1 kanały wapniowe w błonie komórkowej - jonotropowe receptory glutaminianowymi AMPA, łącząc się z ich podjednostkami GluA1 i GluA2. Sugeruje też, że STIM mogą kontrolować AMPA-zależny napływa wapnia do neuronów jako część SOCE, natomiast STIM2 może mieć też oddziaływanie typu metabotropowego – poprzez uruchomienie szlaku sygnałowego zależnego od cAMP/PKA (*Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2016). Z obowiązku recenzenta muszę zaznaczyć, że Autorka nie precyzuje, w jakiej formie była reprezentowana podjednostka GluA2 receptora AMPA – edytowalnej Q/R czy nieedytowalnej? Zamiana bowiem istniejącej w życiu płodowym glutaminy na argininę obecną u dorosłych osobników powoduje praktycznie nieprzepuszczalność dla wapnia receptora AMPA zawierającego GluA2.

Pozwala to domniemać, że analizowane przez Habilitantkę neurony miały charakter płodowy i nieedytowaną, przepuszczalną dla wapnia formę GluA2. Tym niemniej, w przyszłości wyniki tej pracy w odniesieniu do osobników dorosłych mogą mieć ograniczoną wartość lub wymagać potwierdzenia w przypadku obecności podjednostki GluA2 w tetrametrze receptora AMPA.

Praca pogładowa (*nternational Journal of Molecular Sciences*, 2019) bardzo dobrze komentuje i podsumowuje zagadnienia osiągnięcia naukowego, wskazując na związek między neuronalnym SOCE, w którym pośredniczą białka STIM1 i STIM2, a receptorami glutaminianowymi w warunkach fizjologicznych i patologii (udar mózgu), a szczególnie w chorobach neurodegeneracyjnych (choroba Alzheimera i Huntingtona), sugerując STIM jako potencjalny cel terapeutyczny.

Reasumując, osiągnięcie naukowe ” **STIM jako białka regulatorowe jonów wapnia w neuronach – występowanie, funkcja, białka docelowe**”” jest kompilacją czterech prac oryginalnych i jednej pracy pogładowej opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym zasięgu w uznanych czasopismach z IF. We wszystkich publikacjach oryginalnych wchodzących w skład osiągnięcia Habilitantka jest pierwszym autorem lub pierwszym współautorem, w pracy pogładowej drugim autorem. Oryginalność i jakość naukowa omawianych publikacji jest wysoka, w każdej z nich dr Joanna Gruszczyńska-Biegała była twórcą koncepcji i analizy wyników realizowanych badań, których dużą część wykonała samodzielnie. Jest również autorem korespondującym w dwóch z artykułów, co potwierdza jej kluczowy udział w powstaniu i publikacji tych prac. Znajduje to również potwierdzenie w oświadczeniach współautorów poszczególnych publikacji. Swoją procentowy udział w realizacji poszczególnych artykułów Habilitantka oszacowała odpowiednio na 40%, 75%, oraz 85%, 80% i 60%, co w zupełności spełnia kryteria stawiane dla tego typu opracowań.

## **Wnioski końcowe**

Podsumowując, pragnę podkreślić, że dorobek naukowy i osiągnięcie habilitacyjne Pani dr Joanny Gruszczyńskiej-Biegała charakteryzują się wysokim poziomem naukowym i są znaczące. Oryginalne wyniki i zademonstrowany warsztat

badawczy są gwarantem dalszego rozwoju naukowego Habilitantki. Dlatego uważam, że dr Joanna Gruszczyńska-Biegała spełnia kryteria i wymogi stawiane przed osobą ubiegającą się o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, określone Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki w aktualnie obowiązującym brzmieniu.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej IMDiK PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr Joanny Gruszczyńskiej-Biegała do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stepulak

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Stepulak', written in a cursive style.