

**Opinia o dorobku naukowym i osiągnięciu naukowym przedłożonym celem ubiegania się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych pt. „STIM jako białka regulatorowe jonów wapnia w neuronach- występowanie, funkcja, białka docelowe”.**

### **1. Dane osobowe**

Dr n. biol. Joanna Gruszczyńska-Biegała po uzyskaniu w 1999r. tytułu magistra inżyniera chemii o specjalizacji inżyniera bioprosesowa i środowiskowa na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej podjęła zatrudnienie w Zakładzie Biochemii Mięśni Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie. W latach 2002-2003 była zatrudniona jako asystent naukowy w Zakładzie Biochemii Stanowego Uniwersytetu w Kansas w USA, a w latach 2003-2005 odbyła 2 staże badawcze (łącznie rok) jako stypendystka Fundacji im. Marii Curie-Skłodowskiej w Szkole Nauk Biomedycznych Uniwersytetu Leeds w Anglii.

W 2008r. dr Gruszczyńska-Biegała uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w specjalności biochemia w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie na podstawie dysertacji pt. "Udział zmian konformacji aktyny w regulacji skurczu szkieletowych mięśni kręgowców". Promotorem była prof. dr hab. H. Strzelecka-Gołaszewska.

Po doktoracie Habilitantka została zatrudniona w Laboratorium Neurodegeneracji Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Odbyła 2 staże podoktorskie: w 2012r. 2-miesięczny w Zakładzie Neurologii Uniwersytetu w Dusseldorfie w Niemczech oraz w latach 2008-2011r. blisko 4-letni staż w Laboratorium Neurodegeneracji Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Od 2018r jest adiunktem w Pracowni Biologii Molekularnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im M. Mossakowskiego PAN w Warszawie.

### **2. Praca naukowa**

Dr n. biol. Joanna Gruszczyńska-Biegała jest autorką lub współautorką 16 prac naukowych; 15 oryginalnych i jednej poglądowej łącznym IF 67.904 (w tym IF 20.615 cykl habilitacyjny składający się z 5 prac). Wszystkie opublikowano w czasopiśmie zagranicznych. Habilitantka jest 2. autorem w większości (6/11) prac poza cyklem prac

habilitacyjnych. Łączna punktacja **MNiSW** wynosi **547** (w tym 232 pkt. MNiSW cykl habilitacyjny). Jej prace były **cytowane 503 razy** (463 bez autocytowań) wg bazy *Web of Science* i 485 razy (457 bez autocytowań wg bazy *Scopus*. **Indeks Hirscha** wynosi **13** wg obu baz.

Brała aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych, na 7 z nich wygłaszając wykłady, a na 26 przedstawiając prezentacje plakatowe.

Dr Gruszczyńska-Biegała kilkakrotnie recenzowała prace naukowe w renomowanych czasopismach takich jak *Cellular and Molecular Life Sciences* (IF: 7,014) czy *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 4,183).

Do dysertacji doktorskiej badania naukowe dr Gruszczyńskiej-Biegały dotyczyły różnicowania i interakcji komórek mięśniowych (5 publikacji). Wiodącym tematem jej zainteresowań naukowo-badawczych po doktoracie są zagadnienia związane tematycznie z osiągnięciem naukowym będącym podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Dotyczą one lokalizacji białek STIM w mózgu i roli mechanizmu SOCE (Store-Operated Calcium Entry) i białek STIM w chorobach neurodegeneracyjnych i padaczkę.

W ramach przeprowadzonych badań (Immunolocalization of STIM1 in the mouse brain. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2009) opisano szczegółowo lokalizację białka STIM1 w skrawkach mózgu myszy, wykazując największą jego immunoreaktywność w neuronach Purkiniego mózdzku. Obecność STIM1 zaobserwowano także w podwzgórzu, hipokampie, korze mózgowej i w korowo-przyśrodkowym ciele migdałowatym. Wzgórze i podstawno-boczne ciało migdałowate charakteryzowało się niskim immunosygnalem STIM1. Intensywna ekspresja tego białka w wielu regionach mózgu sugeruje ważną rolę, jaką może pełnić STIM1 i proces SOCE w tych obszarach mózgu.

Kolejny cykl 4 prac miał na celu określenie roli mechanizmu SOCE i białek STIM w chorobach neurodegeneracyjnych (Polyelectrolyte Membrane Scaffold Sustains Growth of Neuronal Cells. *Journal of Biomedical Materials* 2019; Presenilin-dependent expression of STIM proteins and dysregulation of capacitative Ca<sup>2+</sup> entry in familial Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2009; Expression of genes encoding the calcium signalosome in cellular and transgenic models of Huntington's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2013; Store-operated

calcium entry modulates neuronal network activity in a model of chronic epilepsy. *Experimental Neurology*; 2011).

We współpracy z zespołem badawczym Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN w Warszawie Habilitantka wykazała, że pierwotne hodowle szczurzych neuronów korowych mogą wzrastać również na podłożach z polielektrolitowymi membranami, które mogą stanowić w przyszłości biokompatybilne i biodegradowalne podłoże dla wzrostu neuronów np. podczas leczenia uszkodzeń mózgu, co może mieć bardzo duże znaczenie praktyczne w terapii.

Biorąc pod uwagę, że większość pacjentów z otępieniem to osoby z chorobą Alzheimera, której głównym czynnikiem ryzyka jest wiek Kandydatka podjęła badania nad preseniliną. Presenilina to główny składnik  $\gamma$ -sekreazy, której zmieniona aktywność w wyniku mutacji uznawana jest za kluczową w rozwoju rodzinnej (genetycznie uwarunkowanej) choroby Alzheimera. Jej badania nad wpływem preseniliny 1 i 2 (PS1 i PS2) na procesy komórkowej homeostazy wapniowej potwierdziły, iż w przypadku wszystkich analizowanych mutacji w PS1 ludzkich limfocytów B pochodzących od pacjentów z rodzinną postacią choroby Alzheimera ma miejsce statystycznie istotne obniżenie SOCE oraz ekspresji białka STIM2. W wyniku kolejnych badań stwierdzono, iż mutacje w PS1 w transfekowanych ludzkich embrionalnych komórkach nerkowych prowadzą do obniżenia SOCE w tych komórkach podobnie jak dzieje się to za sprawą mutacji w endogennej PS1 w limfocytach B. Wykazano, że ekspresja białka STIM2 jest również obniżona w komórkach z mutacją PS1. W liniach mysich embrionalnych fibroblastów, pozbawionych przynajmniej jednej z presenilin, obserwowano zwiększony napływ wapnia do cytoplazmy, co potwierdziło istotną rolę presenilin w utrzymaniu homeostazy wapniowej komórki. Wyniki uzyskane przez Habilitantkę wskazują na rolę białek STIM w zależnych od preseniliny zmianach SOCE w chorobie Alzheimera.

Wyniki badań przeprowadzonych w Dusseldorfie świadczą o obniżeniu SOCE na skutek zwiększonej ekspresji zmutowanej huntingtyny. Badania te stały się inspiracją do dalszych badań na różnych modelach choroby Huntingtona sfinalizowanych opublikowaniem pracy eksperymentalnej. Przy zastosowaniu specjalnie zaprojektowanych mikromacierzy TaqMan zawierających sondy dla 96 genów, na modelu myszy z nadekspresją zmutowanej huntingtyny, wykazano zwiększoną ekspresję białka CacyBP/SIP oraz białka związanego z huntingtyną 1 (HAP1). Uzyskane dane wskazują, że rozregulowanie homeostazy  $Ca^{2+}$  w chorobie Huntingtona koreluje ze

zmianami w ekspresji genów szlaku sygnalizacji wapniowej, a zwiększona ekspresja białek tego szlaku budzi nadzieję jako potencjalny cel terapeutyczny.

Wyniki badań nad zaburzeniami homeostazy wapniowej w padaczce potwierdziły obecność SOCE i ekspresję czujników wapnia STIM1 i STIM2 w neuronach i astrocytach. Udziałem Habilitantki stało się odkrycie bardzo wyraźnej ekspresji mRNA STIM1 w ludzkim mózgu. Wykazała także, że neurony i astrocyty różnią się drastycznie pod względem regulacji wewnątrzkomórkowej homeostazy  $Ca^{2+}$ , a szczególnie SOCE. Kolejne doświadczenia wykazały zwiększoną ekspresję białek STIM1 i STIM2 w warunkach patologicznej nadpobudliwości w sznurzych modelach padaczki i próbkach mózgu uzyskanych od pacjentów z padaczką, co sugeruje rolę SOCE w regulacji aktywności sieci neuronowej predysponującej do epilepsji. Wyniki te mogą znaleźć zastosowanie praktyczne, służąc do opracowania leków w leczeniu przewlekłej padaczki, których celem byłyby białka STIM1 i STIM2.

Reasumując, dorobek dr Gruszczyńskiej-Biegały jest znaczny pod względem ilościowym, a o jego jakości świadczą publikacje w renomowanych czasopismach, których notowania składają się na wysoki wskaźnik punktowy czynnika oddziaływania Jej naukowych dokonań. O znaczącym wpływie wyników prac Habilitantki świadczy ich bardzo częste cytowanie w czasopismach z listy filadelfijskiej i wysoki indeks Hirscha. Dorobek naukowy dr Gruszczyńskiej-Biegały charakteryzuje ścisłe skupienie się wokół zagadnień dotyczących roli białek STIM1 i STIM2 w regulacji procesu SOCE w ramach homeostazy wapniowej komórek oraz w stanach jej zaburzenia w przebiegu chorób ośrodkowego układu nerwowego. Obok znaczących walorów poznawczych, największą wartością wyników jej prac są implikacje praktyczne, w tym- stworzenie podstaw do opracowania leków celowanych, które mogłyby znaleźć się w arsenale skutecznych terapii stosowanych w chorobach neurodegeneracyjnych i padaczce.

### **3. Działalność dydaktyczna**

Pomimo zatrudnienia w instytutach o charakterze *stricte* badawczym bez obowiązku dydaktycznego dr Gruszczyńska-Biegała przekazuje swoją wiedzę studentom, dla których była/jest opiekunem naukowym 2 laureatów programu „Grasz o staż” i 6 praktykantów. Była promotorem 2 prac magisterskich oraz opiekunem naukowym lub/i promotorem pomocniczym w 2 przewodach doktorskich. Recenzowała także wnioski

stypendystów programu „Grasz o staż”, magistrantów i doktorantów oraz brała udział w komisjach egzaminacyjnych podczas obron prac magisterskich.

#### **4. Osiągnięcia organizacyjne**

Dr Gruszczyńska-Biegała była wolontariuszką w Komitecie organizacyjnym 3 warszawskich konferencji: poświęconej pamięci prof. W. Drabikowskiego (2004), 11th Meeting of the European Calcium Society (2010) oraz VIII Parnas Conference (2011).

Habilitantka była/ jest koordynatorem lub wykonawcą 9 projektów badawczych, w tym 4 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, 2 Narodowego Centrum Nauki, 1 Komitetu Badań Naukowych, 1 Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz 1 National Institutes of Health & National Center for Research Resources.

Wielokrotne powierzanie jej odpowiedzialnych zadań organizacyjnych świadczy o uznaniu jej wiedzy, zdolności organizacyjnych i rzetelności.

#### **5. Członkostwo w towarzystwach naukowych**

Dr Gruszczyńska-Biegała jest/była członkiem 3 organizacji naukowych: Forum nad Badaniami choroby Alzheimerera (od 2009), European Calcium Society (2008-2013) oraz European Society for Muscle Research (2004-2006).

#### **6. Nagrody**

Dr Gruszczyńska-Biegała była często wyróżniana i nagradzana już w czasach studenckich Dyplomem Akademickiego Stowarzyszenia Studentów Chemii Politechniki Wrocławskiej w 1995r. i stypendium naukowym w trakcie studiów magisterskich.

Od początku zatrudnienia w instytutach badawczych dokonania naukowe Habilitantki były docenione przez gremia ekspertów zagranicznych i krajowych, o czym świadczą liczne nagrody:

- Stypendium Unii Europejskiej z programu *Marie Skłodowska-Curie Actions* (na odbycie stażu badawczego na Uniwersytecie w Leeds, Anglia, 10.2003 - 05.2004)
- Nagroda Dyrektora Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN za wybitne dokonania naukowe oraz za szczególnie wydajną pracę na rzecz Instytutu w roku 2004, Warszawa, Polska, 02.2005
- Stypendium Unii Europejskiej z programu *Marie Skłodowska-Curie Actions* na odbycie stażu badawczego na Uniwersytecie w Leeds, Anglia, 02.2005 - 05.2005

- Nagroda zespołowa Dyrektora Wydziału Nauk Biologicznych Polskiej Akademii Nauk za cykl badań „Strukturalne podstawy generacji ruchu przez białka motoryczne miozynę i aktynę”. Warszawa, Polska, 10.2005
- Stypendium Europejskiego Towarzystwa Wapniowego (ECS) dla młodych naukowców za ich zaangażowanie w naukę i na udział w konferencji (10th Symposium of the European Calcium Society on Calcium-Binding Proteins in Normal and Transformed Cells), Leuven, Belgia, 09.2008
- Stypendium Niemieckiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego dla młodych badaczy na udział w konferencji (8th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society oraz 32nd Göttingen Neurobiology Conference) Getynga, Niemcy, 03.2009
- Stypendium Przewodniczącego Gordonowskiej Konferencji Naukowej na udział w konferencji (Gordon Research Conference on Calcium Signalling), Lucca, Włochy, 06.2009
- Grant SONATA 1, Narodowe Centrum Nauki, 2011-2018
- Nagroda za 3. miejsce w kategorii najlepszy poster na konferencji (4th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels), Isparta, Turcja, 06.2012
- Stypendium Federacji Amerykańskich Towarzystw Biologii Eksperymentalnej (FASEB) na udział w konferencji (FASEB Science Research Conference on Calcium and Cell Function), Lizbona, Portugalia, 06.2016
- Nagroda za wybitne wystąpienie ustne ogłoszone podczas konferencji (the 14th International Symposium on Molecular basis of pathology and therapy in neurological disorders), Warsaw, Poland, 10.2018
- Grant SONATA BIS 7, Narodowe Centrum Nauki, 2018-2023
- Nagroda naukowa za publikacje o wysokim IF wykazane w sprawozdaniu półrocznym za 2019 r. w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej

**Ocena cyklu prac habilitacyjnych dr n. biol. Joanny Gruszczyńskiej-Biegały pt. „STIM jako białka regulatorowe jonów wapnia w neuronach- występowanie, funkcja, białka docelowe”**

Cykl prac stanowiący osiągnięcie naukowe dr Gruszczyńskiej-Biegały składa się z powiązanych tematycznie czterech artykułów oryginalnych oraz jednej pracy pogładowej opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR): Expression of STIM1 in brain and puncta-like colocalization of STIM1 and ORAI1 upon depletion of Ca<sup>2+</sup> store in neurons. *Neurochemistry International* 2009; Differential Roles for STIM1 and STIM2 in Store-Operated Calcium Entry in Rat Neurons. *PLOS ONE* 2011; Native STIM2 and ORAI1 proteins form a calcium-sensitive and thapsigargin-insensitive complex in cortical neurons. *Journal of Neurochemistry* 2013; AMPA Receptors Are Involved in Store-Operated Calcium Entry and Interact with STIM Proteins in Rat Primary Cortical Neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2016; STIM Proteins and Glutamate Receptors in Neurons: Role in Neuronal Physiology and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2019.

W 3 publikacjach Habilitantka jest pierwszym, a w 2- drugim autorem, co wraz z oświadczeniami wszystkich autorów prac świadczy o Jej wiodącej roli w ich powstaniu. Łączny IF tych prac wynosi IF 20.615, co wskazuje na ich wysoką rangę międzynarodową. Kamieniem węgielnym pracy habilitacyjnej dr Gruszczyńskiej-Biegały były badania nad nowoodkrytymi białkami STIM rozpoczęte w ramach grantu polsko-niemieckiego. Publikacje powstały w latach 2009-2019 w Laboratorium Neurodegeneracji Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, kierowanego przez prof. J. Kuźnickiego.

Białka STIM1 i STIM2 (ang. *Stromal Interacting Molecules*) stanowią czujniki stężenia Ca<sup>2+</sup> zlokalizowane w siateczce śródplazmatycznej, która jest głównym magazynem Ca<sup>2+</sup> w komórce. Opróżnienia magazynów z jonów Ca<sup>2+</sup> powoduje przemieszczanie STIM w kierunku błony komórkowej i tworzenie kompleksów z białkami kanału wapniowego, co prowadzi do aktywacji tego kanału i napływu Ca<sup>2+</sup> do cytoplazmy i gromadzenia w siateczce śródplazmatycznej. W komórkach niepobudliwych, takich jak np. limfocyty,

jest to główny mechanizm napływu  $\text{Ca}^{2+}$  z zewnątrz komórki (SOCE, ang. *Store-Operated Calcium Entry*), którego intensywność zależy od stanu  $\text{Ca}^{2+}$  w magazynie.

Wiedza o SOCE i działaniu białek STIM pochodzi głównie z badań nad komórkami niepobudliwymi. Znacznie mniej wiadomo o molekularnych podstawach tego zjawiska w komórkach mięśniowych czy nerwowych. Prace zespołu, do którego należy Habilitantka były pierwszymi na świecie, które dotyczyły mechanizmu SOCE zależnego od białek STIM w neuronach, co stało się przedmiotem intensywnych badań także innych ośrodków na świecie, w związku z tym, że zaburzenia homeostazy wapniowej obserwuje się w chorobach neurodegeneracyjnych.

Biorąc to pod uwagę, celem naukowym prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe Habilitantki było ustalenie lokalizacji białek STIM w mózgu i w neuronach, określenie roli białek STIM w neuronalnym procesie SOCE oraz znalezienie nowych białek oddziałujących z białkami STIM, a tym samym poznanie mechanizmu SOCE w homeostazie wapniowej neuronów.

W pierwszej pracy opublikowanej w 2009r. dr Gruszczyńska-Biegała odkryła obecność białek STIM1 w mózdzku, we wzgórzu, w hipokampie, w korze oraz w ciele migdałowatym. Kolejne badania potwierdziły obecność białek STIM w neuronach hipokampa i kory oraz w astrocytów korowych mózgu, ponadto Habilitantka wykazała, że endogenne białka STIM1 i STIM2 zlokalizowane są w błonach neuronów.

Wyniki kolejnej pracy dodały też istotną wiedzę na temat funkcjonowania białek STIM1 i STIM2 w neuronach oraz wykazały, że SOCE zależne od białek STIM istnieje w szczurzych neuronach korowych. Habilitantka wykazała, że cytoplazmatyczny spoczynkowy poziom  $\text{Ca}^{2+}$  oraz SOCE w neuronach można modulować poprzez nadekspresję białek STIM. Praca dokumentująca te wyniki jest najczęściej cytowaną Jej autorstwa z ponad 100 cytowaniami w bazie Google Scholar i ok. 80 cytowaniami w bazach Web of Science czy Scopus.

W przedstawionych badaniach dr Gruszczyńska-Biegała wykazała, że oba białka STIM1 i STIM2 odgrywają rolę w neuronalnej homeostazie wapniowej, ale mimo podobnej struktury i występowania w siateczce śródplazmatycznej białka te pełnią różną funkcję. W szczurzych neuronach korowych STIM1 aktywuje SOCE dopiero po całkowitym opróżnieniu  $\text{Ca}^{2+}$  z siateczki śródplazmatycznej, czyli odpowiedzialny jest za utrzymanie poziomu jonów  $\text{Ca}^{2+}$  w magazynie. Natomiast, STIM2 reguluje spoczynkowy poziom



wewnątrzkomórkowego  $\text{Ca}^{2+}$  i aktywuje konstytutywny napływ  $\text{Ca}^{2+}$  po niewielkim opróżnieniu z  $\text{Ca}^{2+}$ .

Ze względu, na to, że neurony cechują się znacznie szerszym spektrum kanałów wapniowych niż komórki niebudliwie, a regulacja stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia pełni u nich szczególnie istotną rolę, dr Gruszczyńska-Biegała przeprowadziła badania, mające na celu odpowiedź, czy w neuronach białka STIM będą aktywować i wiązać się z kanałami wapniowymi innymi niż kanały występujące w komórkach niebudliwych. Uzyskane wyniki wykazały, że mechanizmy homeostazy wapniowej w neuronach są bardziej skomplikowane niż przewidywano, a między SOCE zależnym od białek STIM a receptorami jonowymi sprzężonymi z neuroprzekaźnikami i napięciowo-zależnymi kanałami wapniowymi istnieją złożone zależności. Dane te są szczególnie istotne dla lepszego zrozumienia roli białek STIM w homeostazie wapniowej neuronów jak również dla poznania mechanizmu SOCE, który jest zaburzony w różnych chorobach neurodegeneracyjnych.

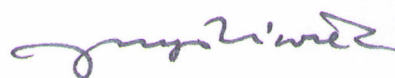
Podsumowując, prace habilitacyjne dr Gruszczyńskiej-Biegały przybliżają zrozumienie mechanizmów regulujących homeostazę wapniową neuronów ze szczególnym uwzględnieniem roli białek STIM i pojemnościowego napływu jonów wapnia w neuronach oraz określają ich znaczenie w funkcjonowaniu komórek nerwowych. Wyniki badań Kandydatki stanowią również punkt wyjścia do bardziej szczegółowych badań mających na celu np. zidentyfikowanie kolejnych białek biorących udział w SOCE jako efektorów tego procesu lub modulatorów poziomu i aktywności białek STIM, co może dalej być wykorzystane do znalezienia związków chemicznych przeciwdziałających zmianom homeostazy wapniowej związanym np. z chorobą Alzheimera – najczęstszą formą otępienia. Przykładem mogą być najnowsze wyniki Habilitantki opublikowane w 2020r., które wskazują, że białka STIM regulują napływ  $\text{Ca}^{2+}$  przez receptor NMDA tworząc z nim kompleksy, co może być istotne w udarze mózgu lub chorobach neurodegeneracyjnych. Jest to szczególnie istotne w sytuacji, w której dotychczasowe badania kliniczne ukierunkowane na beta-amyloid nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Stąd w pełni uzasadniona jest konieczność zidentyfikowania innych celów terapeutycznych. Tak więc, oprócz niewątpliwej wartości poznawczej wyniki cyklu prac habilitacyjnych dr Gruszczyńskiej-Biegały mogą znaleźć w przyszłości zastosowanie kliniczne.

Moje krytyczne spostrzeżenia dotyczą jedynie precyzji języka w odniesieniu do sformułowań „wysoki poziom ekspresji białek” czy „poziom  $Ca^{2+}$ ”, które zastąpiłbym „intensywna ekspresja białek” czy „stężenie  $Ca^{2+}$ ” oraz określenia „prawidłowa homeostaza” (pleonazm), gdzie „homeostaza” nie wymaga doprecyzowania. Te drobne uwagi o charakterze redakcyjnym nie mają wpływu na moją wysoką ocenę cyklu prac habilitacyjnych dr Gruszczyńskiej-Biegały, która wnosi istotny wkład w wiedzę na temat roli zaburzeń homeostazy wapniowej w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych oraz ma potencjalne implikacje praktyczne. Opublikowanie wszystkich prac składających się na cykl habilitacyjny w renomowanych czasopismach świadczy o ich dużej wartości naukowej, a ich liczne cytowania o istotnym wpływie opiniotwórczym. Do oryginalnych osiągnięć dr Gruszczyńskiej-Biegały należy odkrycie obecności mechanizmu SOCE zależnego od białek STIM w neuronach oraz możliwość jego modulacji poprzez nadekspresję białek STIM. Ponadto, wyniki uzyskane przez Habilitantkę wskazują, że białka uczestniczące w regulacji homeostazy wapniowej mogą stać się celem terapii celowanych w chorobach neurodegeneracyjnych i padaczce.

### **Podsumowanie**

Dr n. biol. Gruszczyńska-Biegała jest naukowcem o dużej biegłości warsztatowej w zakresie metod badań molekularnych, dojrzałym do samodzielności i rokującym dalszy rozwój. Jej umiejętność wykorzystania najnowszej wiedzy dotyczącej homeostazy wapniowej i nowoczesnych możliwości badawczych zaowocowała publikacjami w renomowanych czasopismach zagranicznych i licznymi nagrodami ekspertów krajowych i zagranicznych. Mocną stroną dr Gruszczyńskiej-Biegały jest duże doświadczenie naukowe zdobyte w wielu znanych ośrodkach naukowych na świecie. Praca habilitacyjna, oparta o 5 prac o łącznym IF ponad 20 jest samodzielnym osiągnięciem naukowym Habilitantki i wnosi nowe, oryginalne informacje do wiedzy o homeostazie wapniowej i jej zaburzeniach w częstych chorobach ośrodkowego układu nerwowego.

Stwierdzam, że dr n. biol. Joanna Gruszczyńska-Biegała spełnia wszystkie warunki stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego i wnioskuję o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Białystok 20.08.2020r.