

Łódź, 25.09.2026

**Recenzja osiągnięć naukowych, w tym cyklu publikacji pt.
„Odkrywanie szlaków komórkowych regulujących aktywację autofagii oraz
mechanizmów regulacji zależnych od małych cząsteczek ”
w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w
dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne
dr n. biol. Lidii Wróbel**

1. Podstawa formalna i dokumentacja postępowania

Opinia została przygotowana na podstawie uchwały nr 16/2026 Międzynarodowego Komitetu Doradczego Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie z dnia 1 lipca 2026 r. oraz dokumentacji przesłanej przez Sekretarza Międzynarodowego Komitetu Doradczego Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie prof. dr hab. Gracjana Michlewskiego zgodnie z art. 221 ust. 5–7 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2025 r., z późn. zm.) oraz wyznaczenie mnie na recenzenta w postępowaniu habilitacyjnym dr n. biol. Lidii Wróbel w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Podstawę do recenzji stanowiła dokumentacja obejmująca: autoreferat, publikacje tworzące cykl oraz wykaz osiągnięć naukowych.

2. Sylwetka naukowa

Dr Lidia Wróbel jest absolwentką Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie (SGGW), którą ukończyła uzyskując tytuł magistra inżyniera w dziedzinie biotechnologii w 2009 roku. Stopień doktora nauk biologicznych uzyskała w 2015 roku w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego PAN, na podstawie rozprawy doktorskiej na temat „Mitochondrialne i komórkowe konsekwencje zaburzeń w transporcie białek mitochondrialnych”. W trakcie studiów doktoranckich rozwijała swoją wiedzę jako naukowiec wizytujący w Laboratorium Proteomiki i Spektrometrii Mas Wydziału Biologii oraz Centrum BIOSS dla Sygnalizacji Biologicznej Uniwersytetu we Fryburgu w Niemczech oraz Laboratorium Kierowania Białkami i Maszyn Molekularnych na Uniwersytecie Monash w Melbourne w Australii. Po uzyskaniu stopnia doktora odbyła staż podoktorski w Laboratorium Biogenezy Mitochondriów, Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, oraz w ramach prestiżowego stypendium EMBO Long-Term Fellowship, a następnie pracowała na stanowisku pracownika naukowego w Katedrze Genetyki Medycznej, Cambridge Institute for Medical Research oraz UK Dementia Research Institute. Od 2024 roku pełni funkcję kierownika zespołu w Laboratorium Proteostazy Komórkowej Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Powyżej przedstawiony przebieg kariery wskazuje na wieloletnie doświadczenie naukowe zdobywane w Polsce, jak i w zagranicznych ośrodkach badawczych, a także stopniowe przechodzenie od etapu szkolenia podoktorskiego i pracy naukowej do samodzielnego kierowania zespołem badawczym.

3. Ogólna charakterystyka dorobku naukowego

Zgodnie z przedstawionymi przez Habilitantkę danymi naukowymi całkowity dorobek obejmuje 24 publikacje naukowe o łącznej punktacji IF=251,005 oraz MNiSW=23842, co stanowiło według źródła Web of Science 1,720 cytowań (w tym 1,695 bez autocytowań). Po uzyskaniu stopnia doktora dr Lidia Wróbel opublikowała 14 prac o łącznym IF=156,978 (MNiSW=2260), w tym 7 prac oryginalnych oraz 7 prac przeglądowych lub rozdziałów w książkach. Warto tutaj podkreślić wysoką jakość czasopism, w których artykuły te zostały opublikowane. Ponadto istotnym elementem dorobku są również artykuły przeglądowe publikowane w uznanych czasopismach, m.in. „Neuron”, „Autophagy” i „Cell Death & Differentiation”, co wskazuje na umiejętność syntetycznego podsumowania przez Habilitantkę aktualnego stanu wiedzy dotyczącego autofagii, proteostazy oraz molekularnych mechanizmów chorób neurodegeneracyjnych.

Ponadto dr Lidia Wróbel jest kierownikiem grantów badawczych Narodowego Centrum Nauki SONATA-19 i SONATA BIS-15 oraz European Molecular Biology Organization (EMBO) a w latach 2009-2014 była wykonawcą w projekcie badawczym Welcome Fundacji na rzecz Nauki Polskiej na temat: Biogeneza i obrót białek przestrzeni międzybłonowej mitochondriów. Od 2011 roku prezentowała wyniki badań na licznych międzynarodowych konferencjach naukowych.

Podsumowując, uważam dorobek naukowy dr Lidii Wróbel za wyróżniający się, istotnie oddziałujący na tematykę badań nad mechanizmami utrzymania homeostazy białkowej komórki, funkcjonowanie mitochondriów oraz autofagię.

4. Charakterystyka osiągnięcia naukowego wskazanego jako podstawa habilitacji

Osiągnięcie naukowe przedstawione przez Habilitantkę jako podstawa postępowania habilitacyjnego stanowi cykl publikacji zatytułowany „Odkrywanie szlaków komórkowych regulujących aktywację autofagii oraz mechanizmów regulacji zależnych od małych cząsteczek”. Na przedstawione osiągnięcie składają się trzy oryginalne prace badawcze opublikowane w latach 2020–2024. Lista wskazanych jako cykl prac obejmuje:

1. **Wrobel L**, Siddiqi FH, Hill SM, Son SM, Karabiyik C, Kim H, and Rubinshtein DC. mTORC2 Assembly Is Regulated by USP9X-Mediated Deubiquitination of RICTOR. Cell Rep 2020, 33,108564. IF₂₀₂₀= 9.423, punkty MNiSzW: 200, cytowania = 35
2. **Wrobel L#**, Hill SM#, Djajadikerta A, Fernandez-Estevez M, Karabiyik C, Ashkenazi A, Barratt VJ, Stamatakou E, Gunnarsson A, Rasmusson T, Miele EW, Beaton N, Bruderer R, Feng Y, Reiter L, Castaldi MP, Jarvis R, Tan K, Bürli RW, Rubinshtein DC. Compounds activating VCP D1 ATPase enhance both autophagic and proteasomal neurotoxic protein clearance. Nat Commun. 2022 Jul 16;13(1):4146. (# - wspólny pierwszy autor) IF₂₀₂₂=16.6, punkty MNiSzW: 200, cytowania =

3. **Wrobel L**, Hoffmann JL, Li X, Rubinsztein DC. p37 regulates VCP/p97 shuttling and functions in the nucleus and cytosol. *Sci Adv.* 2024, May 3;10(18)

IF₂₀₂₄=12.5, punkty MNiSzW: 200, cytowania = 14

W dwóch pracach Habilitantka jest pierwszą autorką, natomiast w jednej – współdzieloną pierwszą autorką. Deklarowany zakres udziału w realizacji badań wskazuje na jej istotne zaangażowanie w powstanie prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne. Tematyka przedstawionego cyklu związana jest z poznaniem mechanizmów regulujących proteostazę komórkową, ze szczególnym uwzględnieniem białka VCP/p97, autofagii, degradacji proteasomalnej oraz szlaków sygnałowych związanych z utrzymaniem homeostazy białkowej w chorobach nowotworowych i neurodegeneracyjnych. Podjęta przez Habilitantkę tematyka badawcza ma istotne znaczenie poznawcze, ponieważ dotyczy mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy białkowej komórki, których zaburzenia odgrywają ważną rolę w patogenezie wielu chorób cywilizacyjnych. Badania nad regulacją proteostazy, autofagii oraz degradacji proteasomalnej przyczyniają się do lepszego zrozumienia molekularnych podstaw tych chorób i mogą w dalszej perspektywie wspierać identyfikację nowych potencjalnych celów terapeutycznych.

W pierwszej z wykazanych w cyklu prac (*mTORC2 Assembly Is Regulated by USP9X-Mediated Deubiquitination of RICTOR*) tematyka związana jest z poznaniem mechanizmu regulacji kompleksu mTORC2 przez deubikwitynazę USP9X, co może mieć znaczenie w regulacji przeżycia, metabolizmu i organizacji cytoszkieletu. Punktem wyjścia do badań była obserwacja, że obniżenie poziomu USP9X prowadzi do zmniejszenia biogenezy autofagosomów. Dlatego też w pierwszej kolejności Habilitantka sprawdziła poziom fosforylacji substratów specyficznych dla obu kompleksów mTOR wskazując, że efekt ten związany jest przede wszystkim z zaburzeniem aktywności kompleksu mTORC2, przy jednoczesnym braku istotnego wpływu na sygnalizację zależną od mTORC1. Następnie skupiła swoje badania na białku RICTOR, jednej z kluczowych podjednostek mTORC2. W tej części wykazała, że obniżenie poziomu USP9X prowadzi do specyficznego spadku poziomu białka RICTOR w komórkach HeLa ale nie HEK293, choć aktywność mTORC2 była nadal istotnie obniżona, co potwierdziła zmniejszoną fosforylacją jego substratów. Dokładniejsze analizy pozwoliły na identyfikację lizyny 274 jako kluczowego miejsca ubikwitynacji RICTOR regulowane przez USP9X. Wykazała, że nadekspresja USP9X zmniejszała ubikwitynację RICTOR, wzmacniając jego wiązanie z mTOR i ograniczając interakcję RAPTOR z mTOR. Pozwoliło to zaproponować mechanizm, w którym USP9X wpływa na równowagę pomiędzy składaniem kompleksów mTORC1 i mTORC2.

Habilitantka wykazała ponadto, że ekspresja USP9X pozostaje pod kontrolą czynników wzrostowych, w szczególności szlaku zależnego od receptora IGF-1. Znaczenie tego mechanizmu zostało następnie zweryfikowane również w modelu *in vivo*. Analizy prowadzone w wątrobie myszy wykazały spadek poziomu USP9X i Rictor w warunkach głodzenia, a zastosowanie wyciszania ekspresji USP9X pozwoliło potwierdzić jego selektywny wpływ na sygnalizację mTORC2.

Wyniki przedstawione w tej publikacji poszerzają wiedzę na temat molekularnych mechanizmów regulujących składanie i aktywność kompleksu mTORC2. Habilitantka wykazała, że oś USP9X–RICTOR stanowi istotny element regulacji tego szlaku i łączy dostępność czynników wzrostowych

z aktywnością mTORC2. Z uwagi na znaczenie szlaku PI3K/AKT/mTOR w metabolizmie komórkowym oraz w procesach nowotworowych, przedstawione wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale wskazują również na potencjalne znaczenie osi USP9X–RICTOR–mTORC2 jako możliwego celu dalszych badań terapeutycznych.

Druga z prac (*Compounds activating VCP D1 ATPase enhance both autophagic and proteasomal neurotoxic protein clearance*) dotyczy identyfikacji molekularnego mechanizmu działania związku SMER28, który może regulować degradację białek agregujących w stanach patologicznych.

W pierwszym etapie badań Habilitantka potwierdziła, że SMER28 nasila usuwanie patologicznych form huntingtyny oraz ataksyny-3 zawierających rozszerzone odcinki poliglutaminowe w fibroblastach pochodzących od pacjentów. Istotnym wynikiem było wykazanie selektywności tego efektu, ponieważ związek promował degradację zmutowanych białek, nie wpływając na ich prawidłowe odpowiedniki. Obserwacja ta ma szczególne znaczenie w kontekście chorób poliglutaminowych, w których obecność prawidłowego allelu i odpowiadającego mu funkcjonalnego białka przemawia za potrzebą selektywnego usuwania form patologicznych.

W dalszej części badań, realizowanych we współpracy z zespołami przemysłowymi i akademickimi, zidentyfikowano VCP/p97 jako główny molekularny cel działania SMER28. VCP/p97 jest ATP-zależnym białkiem z rodziny AAA+, odgrywającym istotną rolę w kontroli jakości białek, degradacji ubikwitynowanych substratów oraz regulacji licznych procesów komórkowych. Habilitantka wykazała, że SMER28 oddziałuje z VCP zarówno w warunkach *in vitro*, jak i w komórkach oraz moduluje aktywność ATPazową domeny D1. Z wykorzystaniem ograniczonej proteolizy sprzężonej ze spektrometrią mas zmapowano miejsce wiązania związku w obrębie szczeliny pomiędzy domeną N wiążącą substrat a domeną ATPazową D1 VCP.

Badania wykazały następnie, że aktywacja autofagii przez SMER28 zależy od funkcji VCP oraz kompleksu PI3K klasy III. Habilitantka wykazała, że wiązanie SMER28 do VCP zwiększa syntezę fosfatydyloinozytolo-3-fosforanu poprzez nasilenie interakcji pomiędzy składnikami kompleksu PI3K i zwiększenie jego aktywności. Efekt ten był zależny od aktywności ATPazowej VCP i zanikał po jej zahamowaniu. Wyniki te wskazały mechanistyczny związek pomiędzy modulacją aktywności VCP a wczesnymi etapami biogenezy autofagosomów.

Szczególnie istotnym elementem pracy było wykazanie, że działanie SMER28 nie ogranicza się wyłącznie do autofagii. Habilitantka wykazała, że SMER28 przyspiesza proteasomalne usuwanie nieprawidłowo sfałdowanych polipeptydów, nie nasilając jednocześnie degradacji prawidłowo sfałdowanych białek. Efekt ten utrzymywał się także w komórkach pozbawionych sprawnego szlaku autofagii, natomiast zanikał po zahamowaniu proteasomu, co potwierdziło istnienie niezależnego od autofagii, proteasomalnego mechanizmu działania SMER28.

Na podstawie uzyskanych wyników Habilitantka wykazała, że modulacja aktywności VCP może jednocześnie wzmacniać dwa główne systemy odpowiedzialne za utrzymanie proteostazy komórkowej: autofagię oraz degradację proteasomalną. Uzyskane dane wskazują ponadto na funkcjonalny podział zadań pomiędzy oba szlaki, zgodnie z którym proteasom uczestniczy głównie w eliminacji mniejszych i monomerycznych nieprawidłowych białek, natomiast autofagia umożliwia usuwanie większych form oligomerycznych i agregatów.

Praca ta wnosi istotny wkład w poznanie mechanizmów regulujących proteostazę i wskazuje VCP/p97 jako możliwy punkt modulacji komórkowych systemów degradacji białek. Wyniki Habilitantki sugerują, że zwiększanie aktywności ATPazowej domeny D1 VCP lub projektowanie związków o działaniu zbliżonym do SMER28 może stanowić interesujący kierunek dalszych badań nad strategiami terapeutycznymi w chorobach neurodegeneracyjnych związanych z akumulacją nieprawidłowo sfałdowanych białek.

W trzeciej, ostatniej pracy (*p37 regulates VCP/p97 shuttling and functions in the nucleus and cytosol*) Habilitantka wykazała kolejny potencjalny mechanizm regulacji biogenezy autofagosomów związany z wpływem p37 na lokalizację i funkcję VCP/p97. Habilitantka wykazała, że poziom białka p37 wpływa na subkomórkową dystrybucję VCP. Jednocześnie stwierdzono, że poziom p37 pozostaje pod kontrolą jego paralogu p47, co wskazuje na dodatkowy poziom regulacji tego procesu.

Habilitantka wykazała następnie, że zmiany lokalizacji VCP mają bezpośrednie konsekwencje dla procesu autofagii i wykazała, że obniżenie poziomu p37 prowadziło do zmniejszenia puli cytozolowego VCP, osłabienia jego interakcji z kompleksem PI3K klasy III, zmniejszenia syntezy PI(3)P i w konsekwencji ograniczenia biogenezy autofagosomów. Wyniki te rozszerzają wcześniejsze obserwacje dotyczące udziału VCP w inicjacji autofagii i wskazują, że jego funkcja zależy nie tylko od aktywności enzymatycznej, ale również od właściwej lokalizacji w komórce.

Istotnym elementem pracy było również wykazanie znaczenia osi p37–VCP dla kontroli jakości białek związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi. Habilitantka stwierdziła, że zwiększenie poziomu p37 nasila usuwanie patologicznych form huntingtyny, zmutowanej α -synukleiny oraz nieprawidłowo sfałdowanych polipeptydów. Efekt ten zależał od zdolności p37 do wiązania VCP i został potwierdzony również w neuronach uzyskanych z indukowanych pluripotentjalnych komórek macierzystych, co wzmacnia biologiczne znaczenie przedstawionych obserwacji.

Ponadto zaobserwowano, że regulowana przez p37 relokalizacja VCP wpływa także na procesy zachodzące w jądrze komórkowym. Zwiększenie puli cytozolowej VCP wiązało się ze wzrostem markerów uszkodzeń DNA, natomiast obniżenie poziomu p37 sprzyjało zwiększeniu jądrowej puli VCP i poprawie odpowiedzi na stres genotoksyczny. Jednocześnie większa dostępność VCP w cytozolu wspierała procesy związane z degradacją białek w retikulum endoplazmatycznym. Wyniki te wskazują, że subkomórkowe przemieszczanie VCP stanowi istotny mechanizm umożliwiający dynamiczne dostosowanie jego funkcji do aktualnych potrzeb komórki.

Szczególnie interesujące są obserwacje uzyskane w modelach ludzkich chorób związanych z mutacjami VCP. Habilitantka wykazała, że warianty VCP związane z multisystemową proteinopatią i stwardnieniem zanikowym bocznym zaburzają jego prawidłową dystrybucję pomiędzy jądrem i cytoplazmą poprzez nasilone oddziaływanie z p37. Towarzyszyło temu zmniejszenie jądrowej puli VCP oraz zwiększona akumulacja uszkodzeń DNA. Co istotne, obniżenie poziomu p37 częściowo odwracało te zaburzenia, wskazując na funkcjonalne znaczenie tego mechanizmu w patogenezie chorób związanych z dysfunkcją VCP.

Podsumowując, Habilitantka zidentyfikowała mechanizm, w którym p37 reguluje subkomórkową lokalizację VCP/p97, wpływając tym samym na autofagię, degradację białek, odpowiedź na uszkodzenia DNA oraz inne procesy zależne od przedziału komórkowego. Praca wskazuje, że sama lokalizacja VCP stanowi istotny poziom regulacji jego funkcji i może mieć

znaczenie dla adaptacji komórki do stresu oraz dla patogenezy chorób neurodegeneracyjnych związanych z zaburzeniem proteostazy.

Podsumowując, przedstawione przez Habilitantkę osiągnięcie naukowe obejmujące cykl trzech oryginalnych prac badawczych spełnia kryteria stawiane osiągnięciom stanowiącym podstawę postępowania habilitacyjnego. W mojej ocenie wyniki przedstawione w cyklu mają istotną wartość poznawczą i wnoszą nowe informacje dotyczące mechanizmów utrzymania homeostazy białkowej komórki oraz ich zaburzeń w stanach patologicznych, w szczególności w chorobach neurodegeneracyjnych. Na uwagę zasługuje także potencjalne znaczenie translacyjne uzyskanych wyników, wskazujących VCP/p97 i związane z nim mechanizmy regulacyjne jako interesujące cele dalszych badań nad możliwościami farmakologicznej modulacji proteostazy.

Całość przedstawionego osiągnięcia oceniam wysoko. Uważam, że ma ono charakter oryginalny, spójny i nowatorski oraz stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej molekularnych mechanizmów proteostazy, autofagii i komórkowych systemów kontroli jakości białek.

5. Ocena spójności tematycznej cyklu publikacji

Cykl trzech publikacji można uznać za spójny tematycznie, ponieważ koncentruje się na poznaniu molekularnych mechanizmów regulujących proteostazę, autofagię oraz odpowiedź komórki na zaburzenia homeostazy białkowej, choć poszczególne prace dotyczą różnych poziomów regulacji tych procesów.

Pierwsza publikacja jest najbardziej odległa od dwóch pozostałych prac, ponieważ dotyczy przede wszystkim mechanizmu regulacji sygnalizacji mTORC2. Jej związek z dalszymi badaniami wynika jednak z roli szlaku mTOR w regulacji autofagii oraz z szerszego problemu kontroli komórkowych mechanizmów adaptacyjnych i metabolicznych. Praca ta stanowi zatem punkt wyjścia do badań Habilitantki nad molekularną regulacją procesów związanych z utrzymaniem homeostazy komórkowej.

Znacznie ściślejszy związek występuje pomiędzy drugą i trzecią publikacją. Obie koncentrują się na funkcji VCP/p97, białka pełniącego kluczową rolę w komórkowych systemach kontroli jakości białek. W drugiej pracy Habilitantka wykazała, że farmakologiczna modulacja aktywności VCP przez SMER28 może jednocześnie nasilać autofagię oraz proteasomalną degradację nieprawidłowo sfałdowanych białek. Trzecia publikacja rozwija badania, wskazując, że funkcje VCP zależą nie tylko od jego aktywności enzymatycznej, ale również od prawidłowej lokalizacji subkomórkowej, regulowanej przez adaptor p37. W ten sposób kolejne badania przechodzą od farmakologicznej modulacji aktywności VCP do poznania mechanizmów kontrolujących jego dostępność w poszczególnych przedziałach komórkowych i konsekwencji tego procesu dla autofagii, proteostazy oraz odpowiedzi na uszkodzenia DNA.

Pomimo tych niewielkich różnic w bezpośrednich celach eksperymentalnych, wszystkie trzy publikacje łączy zatem wspólny problem badawczy dotyczący molekularnych mechanizmów kontroli homeostazy komórkowej, ze szczególnym uwzględnieniem autofagii i systemów odpowiedzialnych za utrzymanie proteostazy. W mojej ocenie przedstawiony cykl odzwierciedla konsekwentnie rozwijany kierunek badań Habilitantki. Jednocześnie należy zauważyć, że stopień powiązania tematycznego pierwszej pracy z dwiema pozostałymi jest nieco słabszy, jednak nie

podważa to ogólnej spójności osiągnięcia w szerszym kontekście mechanizmów regulujących autofagię i proteostazę.

6. Ocena indywidualnego wkładu Habilitantki

Indywidualny wkład Habilitantki w powstanie publikacji tworzących osiągnięcie habilitacyjne oceniam bardzo wysoko. We wszystkich trzech pracach Lidia Wróbel zajmuje pierwszą pozycję na liście autorów, w jednej posiada status współdzielonego pierwszego autora, co wskazuje na jej znaczącą rolę w realizacji przedstawionych badań, a także znajduje pełne potwierdzenie w szczegółowym opisie zakresu wykonanych przez nią prac.

W pierwszej publikacji (*mTORC2 Assembly Is Regulated by USP9X-Mediated Deubiquitination of RICTOR*) Habilitantka była odpowiedzialna za sformułowanie hipotezy badawczej, projektowanie, przeprowadzenie oraz analizę eksperymentów. Uzyskała zdecydowaną większość wyników przedstawionych zarówno na rycinach głównych, jak i materiałach suplementacyjnych. Do jej zadań należała również analiza i interpretacja uzyskanych danych, przygotowanie manuskryptu i rycin, a następnie krytyczna rewizja pracy oraz przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów. Zakres ten wskazuje, że Habilitantka miała zasadniczy udział zarówno w części koncepcyjnej, jak i eksperymentalnej oraz publikacyjnej.

Równie istotny był jej wkład w pracę pt. *Compounds activating VCP D1 ATPase enhance both autophagic and proteasomal neurotoxic protein clearance*. W tym projekcie Habilitantka uczestniczyła w formułowaniu hipotezy, projektowała i wykonywała liczne doświadczenia oraz była odpowiedzialna za analizę znaczącej części uzyskanych wyników. Przygotowała również manuskrypt oraz ryciny i uczestniczyła w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Status współdzielonego pierwszego autora w tej wieloosrodkowej publikacji dodatkowo potwierdza jej kluczowy wkład w realizację projektu.

W trzeciej publikacji (*p37 regulates VCP/p97 shuttling and functions in the nucleus and cytosol*) Habilitantka również była pierwszym autorem. Sformułowała hipotezę badawczą, projektowała i przeprowadzała eksperymenty, analizowała i interpretowała uzyskane dane oraz przygotowała manuskrypt wraz z rycinami. Była również odpowiedzialna za krytyczną rewizję pracy i przygotowanie odpowiedzi na komentarze recenzentów. Opisany zakres udziału wskazuje na pełne zaangażowanie w zasadnicze etapy procesu badawczego – od koncepcji projektu po publikację wyników.

Dodatkowym potwierdzeniem wiodącej roli Habilitantki jest prezentowanie wyników prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego podczas konferencji naukowych oraz wykładów gościnnych zarówno w kraju, jak i za granicą.

Podsumowując, indywidualny wkład Habilitantki w powstanie publikacji tworzących osiągnięcie habilitacyjne jest jednoznaczny. Obejmował on zarówno zasadniczy udział koncepcyjny, jak i szeroki zakres prac eksperymentalnych, analizę i interpretację wyników oraz przygotowanie publikacji. W mojej ocenie przedstawiony zakres udziału jednoznacznie potwierdza samodzielność naukową Habilitantki oraz jej wiodącą rolę w realizacji badań stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego.

7. Ocena znaczenia osiągnięcia dla rozwoju dyscypliny

Przedstawione jako osiągnięcie habilitacyjne prace wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej molekularnych mechanizmów regulujących proteostazę komórkową, autofagię oraz odpowiedź komórki na stres. Ich wartość polega przede wszystkim na identyfikacji nowych mechanizmów regulacyjnych dotyczących szlaku mTOR oraz wielofunkcyjnej ATPazy VCP/p97, a także na wykazaniu ich znaczenia w procesach związanych z chorobami nowotworowymi i neurodegeneracyjnymi. Prace Habilitantki poszerzają wiedzę w kilku wzajemnie powiązanych obszarach, tj. w zakresie biologii nowotworów dostarczają nowych informacji o regulacji szlaku mTORC2, w obszarze neurodegeneracji wskazują VCP/p97 jako centralny regulator utrzymania proteostazy oraz potencjalny punkt uchwytu dla przyszłych strategii terapeutycznych, a w obszarze biologii komórki wskazują na znaczenie redystrybucji białek pomiędzy przedziałami subkomórkowymi jako mechanizmu adaptacji do stresu i utrzymania homeostazy.

W mojej ocenie przedstawione osiągnięcie nie tylko dostarcza nowych danych dotyczących funkcjonowania szlaku mTOR i VCP/p97, ale również proponuje nowe mechanizmy regulacyjne o szerszym znaczeniu dla biologii komórki. Wyniki te mają zarówno wartość podstawową, jak i potencjalne znaczenie translacyjne, ponieważ wskazują nowe możliwości modulowania procesów odpowiedzialnych za kontrolę jakości białek w stanach patologicznych.

Pomimo bardzo wysokiej oceny przedstawionego osiągnięcia chciałabym zwrócić uwagę na dwie kwestie. Po pierwsze, stopień powiązania tematycznego poszczególnych publikacji tworzących cykl nie jest jednakowy. Dwie prace dotyczące VCP/p97 pozostają ze sobą bardzo ściśle związane i stanowią kolejne etapy badań nad regulacją proteostazy i autofagii, podczas gdy pierwsza publikacja, dotycząca regulacji kompleksu mTORC2 przez USP9X i RICTOR, jest tematycznie nieco bardziej odległa. Pomimo to włączenie jej do cyklu można uznać za uzasadnione w szerszym kontekście badań nad molekularnymi mechanizmami regulującymi homeostazę komórkową.

Ponadto, potencjalne znaczenie terapeutyczne prezentowanych wyników dotyczących modulacji VCP/p97 należy obecnie traktować jako dalszą perspektywę, a ich bezpośrednie przełożenie na zastosowania kliniczne wymaga dalszej walidacji.

Powyższe uwagi nie wpływają na moją ogólną, bardzo wysoką ocenę osiągnięcia habilitacyjnego. Podsumowując, uważam, że przedstawiony cykl publikacji wnosi nowe, wartościowe i oryginalne informacje dotyczące mechanizmów regulujących proteostazę, autofagię i odpowiedź komórki na stres. Osiągnięcie to poszerza aktualną wiedzę w zakresie biologii komórki i molekularnych podstaw chorób związanych z zaburzeniami proteostazy i w mojej ocenie stanowi znaczny wkład w rozwój reprezentowanej przez Habilitantkę dyscypliny naukowej.

8. Ocena pozostałej aktywności naukowej

Pozostały dorobek naukowy dr Lidii Wróbel, niewchodzący w skład osiągnięcia habilitacyjnego, oceniam bardzo wysoko zarówno pod względem jego jakości, jak i spójności z rozwijanym przez nią profilem badawczym. W szczegółowym wykazie publikacji niewchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego Habilitantka przedstawiła 19 pozycji. Spośród nich 11 zostało wykazanych jako dorobek powstały po uzyskaniu stopnia doktora. Na uwagę zasługuje również

duża spójność tematyczna tego dorobku z badaniami cyklu publikacji do wniosku habilitacyjnego. Zdecydowana większość publikacji powstałych po doktoracie dotyczy autofagii, proteostazy, funkcji VCP/p97, degradacji proteasomalnej oraz ich znaczenia w neurodegeneracji. Również artykuły przeglądowe Habilitantki pozostają silnie związane z jej głównym obszarem badawczym. Dotyczą one m.in. mechanizmów autofagii w starzeniu i neurodegeneracji, udziału różnych szlaków degradacji autofagicznej w chorobach neurodegeneracyjnych, roli genów odpowiedzialnych za choroby neurodegeneracyjne w regulacji autofagii, regulacji Beclin-1 oraz możliwości farmakologicznej modulacji autofagii. Publikacje te wskazują na szeroką znajomość Habilitantki w zakresie tematyki proteostazy i neurodegeneracji. Bardzo wysoko oceniam również poziom czasopism, w których publikowany był pozostały dorobek Habilitantki.

Habilitantka posiada również doświadczenie w pozyskiwaniu finansowania i kierowaniu projektami badawczymi, co potwierdza jej samodzielność badawczą, zdolność planowania i organizacji pracy zespołu.

Dodatkowo posiada doświadczenie w pracy w krajowych i międzynarodowych zespołach badawczych. W czasie swojej pracy uczestniczyła w realizacji projektów prowadzonych w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, na Uniwersytecie w Cambridge oraz we współpracy z innymi ośrodkami akademickimi i partnerami przemysłowymi, co widać po opublikowanych artykułach oraz prezentacjach wyników na konferencjach naukowych.

Na pozytywną ocenę zasługuje również działalność recenzencka i ekspercka. Pełni ona funkcję recenzenta manuskryptów składanych do czasopism takich jak „Molecular Neurodegeneration”, „Epigenomics”, „Communications Biology”, „Inflammation”, „Cell Death & Differentiation”. Istotnym elementem jej aktywności jest również udział w ocenie projektów badawczych dla UK Research and Innovation (UKRI), Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP) oraz Research Council of Lithuania (RCL).

Warto również podkreślić aktywny udział dr Lidii Wróbel, od 2024 r., w międzynarodowej grupie PROteostasis Group of European New InvEstigators (PROGENIE), zajmującej się zagadnieniami proteostazy. Członkostwo to jest bezpośrednio związane z profilem naukowym Habilitantki i umożliwia nawiązywanie współpracy międzynarodowej oraz wymianę doświadczeń.

Podsumowując, pozostałą aktywność naukową dr Lidii Wróbel oceniam bardzo wysoko. Na podstawie przedstawionych danych można jednoznacznie stwierdzić, że Habilitantka konsekwentnie rozwija własny profil badawczy, czego potwierdzeniem jest wartościowy i spójny tematycznie dorobek publikacyjny, jak i doświadczenie w pozyskiwaniu finansowania, kierowaniu projektami oraz pracy w krajowych i międzynarodowych zespołach badawczych. Jej aktywność recenzencka i ekspercka, udział w ocenie projektów grantowych oraz zaangażowanie w międzynarodowe środowisko naukowe dodatkowo potwierdzają dojrzałość, samodzielność oraz rozpoznawalność naukową Habilitantki.

9. Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej jednostce

W mojej ocenie Habilitantka w pełni spełnia kryterium istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej. Na podstawie przedstawionej dokumentacji stwierdzam, iż Habilitantka wykazała się znaczną mobilnością naukową, obejmującą zarówno pobyty badawcze w ośrodkach zagranicznych, jak i wieloletnią pracę

naukową na Uniwersytecie w Cambridge, co znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w jej dorobku publikacyjnym. Afiliacja Cambridge Institute for Medical Research i/lub UK Dementia Research Institute widnieje zarówno we wszystkich trzech publikacjach tworzących osiągnięcie habilitacyjne, jak i w licznych pozostałych pracach powstałych po uzyskaniu stopnia doktora. Dodatkowym potwierdzeniem jest bogata aktywność konferencyjna oraz zaproszenia do wygłaszania wykładów w krajowych i zagranicznych ośrodkach naukowych.

Całość przedstawionej aktywności wskazuje, że działalność dr Lidii Wróbel w różnych jednostkach naukowych miała istotny charakter, szczególnie w obszarze badań nad proteostazą czy neurodegeneracją, czego efektem były wymierne osiągnięcia naukowe, rozwój nowych kompetencji oraz trwała współpraca międzynarodowa. W związku z powyższym oceniam spełnienie tego kryterium jednoznacznie pozytywnie.

10. Działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska

Działalność dydaktyczną, organizacyjną i popularyzatorską Habilitantki oceniam bardzo wysoko. Przedstawione osiągnięcia wskazują na aktywne zaangażowanie zarówno w kształcenie i rozwój młodych naukowców, jak i w organizację życia naukowego oraz aktywność na rzecz popularyzacji nauki. Całość tych działań potwierdza samodzielność Habilitantki oraz aktywną rolę w środowisku naukowym.

11. Podsumowanie i konkluzja

Po zapoznaniu się z przedstawioną dokumentacją stwierdzam, że osiągnięcie naukowe dr n. biol. Lidii Wróbel pt. „Odkrywanie szlaków komórkowych regulujących aktywację autofagii oraz mechanizmów regulacji zależnych od małych cząsteczek” stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne. Habilitantka wykazuje się ponadto istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji naukowej. W mojej ocenie dr n. biol. Lidia Wróbel spełnia wymagania określone w art. 219 ust. 1 ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym przedstawiam jednoznacznie pozytywną ocenę osiągnięć naukowych dr Lidii Wróbel będących przedmiotem postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego.



Signed by /
Podpisano przez:

Elżbieta Janina
Płuciennik

Date / Data: 2026-
09-25 12:49