



Kraków 18.03.2024

OCENA

osiągnięcia naukowego p.t. „Rola wybranych receptorów serotoninowych w plastyczności synaptycznej leżącej u podstaw chorób związanych ze stresem”
w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne dr Monice Bijacie

W związku z powołaniem mojej osoby przez Radę Naukową Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie na recenzenta wniosku habilitacyjnego dr Moniki Bijaty (Uchwała 141/RN/GE/2024), w oparciu o otrzymane dokumenty tj. wniosek przewodni, autoreferat, wykaz osiągnięć, odpis dyplomu, deklaracji o współpracy dwóch współautorów publikacji oraz kopie publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, przedstawiam ocenę osiągnięć naukowych Habilitantki.

Życiorys naukowy

Pani dr Monika Bijata w 2010 r. ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego uzyskując tytuł magistra biotechnologii w specjalności biologia molekularna, następnie w 2016 r. stopień naukowy **doktora nauk biologicznych** w dyscyplinie biologii w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie za pracę p.t. „Współdziałanie pomiędzy sygnalizacją serotonergiczną a macierzą zewnątrzkomórkową w plastyczności synaptycznej”, wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. Jakuba Włodarczyka.

Pani dr Monika Bijata swoją karierę naukową rozpoczęła jako doktorant w Pracowni Neurobiologii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie, a następnie po dwóch latach kontynuowała swoje studia doktoranckie w Pracowni Biofizyki Komórki, z którą to pracownią związała się aż do teraz, przechodząc przez kolejne etapy ścieżki naukowej: specjalisty badawczo-technicznego w latach 2018-2021, a od 2021 r. adiunkta. W międzyczasie (2016-2018) pani dr Bijata



była zatrudniona na etacie asystenta w Pracowni Neurofizjologii Komórkowej w Hannover Medical School w Niemczech.

Podsumowując dr Monika Bijata spełnia kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce w zakresie posiadania stopnia naukowego doktora.

Charakterystyka osiągnięć naukowych

Pani dr Monika Bijata przedstawiła do recenzji cykl tematycznie spójnych prac naukowych, składających się na osiągnięcia naukowe, będące podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego p.t. **Rola wybranych receptorów serotoninowych w plastyczności synaptycznej leżącej u podstaw chorób związanych ze stresem**. Cykl ten składa się z 6 prac: 1 przeglądowej (**P1**), 1 pracy metodologicznej (**P2**) oraz 4 eksperymentalnych (**P3-P6**), opublikowanych w recenzowanych i renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (sumaryczny **IF: 40,219**).

Współczesna psychiatria stoi przed wyzwaniem zrozumienia i leczenia zaburzeń psychicznych, które coraz częściej dotyczą społeczeństwa. Niestety depresja zajmuje szczególne miejsce ze względu na swoją powszechność występowania i złożoność. Zrozumienie biochemicznych mechanizmów leżących u jej podstaw stanowi klucz do opracowania skuteczniejszych metod leczenia.

Ponieważ stres jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do rozwoju depresji bardzo istotne jest opracowanie wiarygodnych modeli zwierzęcych, które mogą odzwierciedlać ludzkie doświadczenia i reakcje na ten czynnik. W tym kontekście, badania przedstawione w niniejszym cyklu publikacji naukowych, mają kluczowe znaczenie. Oferują one nie tylko głęboki wgląd i implementację rzetelnego modelu zwierzęcego depresji, ale także eksplorują złożone interakcje między układem serotonergicznym a plastycznością synaptyczną w kontekście stresu.

W obrębie przedstawionego do oceny osiągnięcia naukowego można wyróżnić następujące istotne i twórcze osiągnięcia naukowe:

1. opracowanie i zaimplementowanie modelu zwierzęcego do badania mechanizmów zachowań depresyjnych

Habilitantka przeprowadziła wnikliwy przegląd literatury i metaanalizę dostępnych zwierzęcych modeli depresji, co zaowocowało wyborem chronicznego nieprzewidywalnego stresu jako modelu depresji oraz myszy C57BL/6 jako organizmu modelowego. Współpraca z dr Ewą Bączyńską, dla której Habilitantka pełniła rolę promotora pomocniczego, umożliwiła optymalizację protokołów



eksperymentalnych i pomyślne wdrożenie modelu w praktyce badawczej w renomowanych laboratoriach w kraju i za granicą. Wyniki tych działań zostały szczegółowo w renomowanych czasopismach naukowych (**P1**, **P2**, **P3**, **P5**). Należy podkreślić, iż publikacja **P1** opublikowana w *Neurosci Biobehav Rev* w 2019 r. w czasie przygotowywania autoreferatu doczekała się 282 cytacji (w oparciu o dane z autoreferatu), a w czasie przygotowania recenzji już 329 cytacji (w oparciu o bazę Web of Science, stan na dzień 18.03.2024). Niewątpliwie fakt ten potwierdza znaczący wkład Habilitantki w rozwój badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych nad depresją. Implementując wybrany zwierzęcy model depresji do swoich dalszych badań, dr Monika Bijata wykazała istotną rolę receptorów serotoninowych 5-HT1AR, 5-HT4R oraz 5-HT7R w stresie i depresji. W obrębie tego zagadnienia można także wyszczególnić istotne osiągnięcia naukowe w tym zakresie:

2. wykazanie, że szlak sygnałowy 5-HT7/MMP9/CDC42 ulega aktywacji podczas procedury chronicznego łagodnego stresu wpływając na kształt i gęstość kolców dendrytycznych w hipokampie

Badania te stanowią kontynuację tematyki podjętej podczas stażu doktorskiego w Pracowni Neurofizjologii Komórkowej w Hannover Medical School w 2013 i 2016 roku, gdzie Habilitantka optymalizowała warunki obrazowania, analizy kształtu kolców dendrytycznych oraz analizę czasoprzestrzennego profilu proteolizy CD44 oraz aktywności MMP-9. Dr Bijata wykazała, że obniżenie ekspresji genu kodującego 5-HT7R w podregionie CA1 hipokampa zapobiega rozwojowi anhedonii u myszy w wyniku ekspozycji na chroniczny nieprzewidywalny stres. Wykazała również, że 5-HT7R jest kluczowym czynnikiem modulującym plastyczność neuronalną hipokampa i zachowania typu depresyjnego, tym samym wykazując, że ścieżka 5-HT7/MMP9 jest specyficznie aktywowana w podregionie CA1 hipokampa podczas przewlekłego stresu i jest kluczowa dla wywołania zachowania depresyjnego (**P3**). Podążając za zaleceniami RDN odstępuję od oceny zadeklarowanego wkładu procentowego habilitantki w powstanie publikacji. Chciałam tylko zaznaczyć, że, szczególnie w przypadku pracy **P3**, przy 25 współautorach publikacji oraz zaawansowanych metodach badań, które jak sama Habilitantka zauważa, wymagają niejednokrotnie zaangażowania wielu osób w celu uzyskania jednego wyniku, bardzo trudno jest określić taki wkład procentowy. Oceniając natomiast merytoryczny wkład Habilitantki oraz fakt, iż jest zarówno pierwszym jak i korespondującym autorem, uznaję jej znaczący wpływ w powstanie tej publikacji, a uzyskane wyniki jako istotnie znaczące w zrozumieniu roli receptora 5-HT7 w patogenezie depresji.



Ponieważ 5-HT₇R i MMP-9 modulują aktywność receptora NMDA, Habilitantka wykonała eksperymenty z nowym niekompetycyjnym antagonistą NMDA, związkiem NitroSynapsyną. W wyniku tych doświadczeń dr Bijata wykazała, że po ekspozycji na chroniczny stres, NitroSynapsyna przywraca plastyczność strukturalną i funkcjonalną kolców dendrytycznych oraz zmniejsza zachowania depresyjne. Wydaje się więc, że mechanizm działania tego związku może być związany z hamowaniem nadmiernej stymulacji receptora NMDA wywołanej przez 5-HT₇R. Wyniki tych badań zostały opublikowane w publikacji (P4), w której dr Bijata pełni rolę autora korespondującego. Badania te mają znaczące implikacje dla zrozumienia mechanizmów leżących u podstaw depresji oraz rozwoju nowych terapii. Budzi tylko moje zdziwienie, że Habilitantka zastosowała zupełnie odmienny model stresu (chroniczny stres unieruchomienia) od opisanego w publikacjach (P1, P2), chronicznego nieprzewidywalnego stresu, który sama uznała za najlepiej opracowany zwierzęcy model depresji.

3. wykazanie, że palmitoilacja receptora 5-HT_{1A} jest procesem niezbędnym dla prawidłowego przekazywania sygnałów przez ten receptor

Liczne badania wskazują, że receptor 5-HT_{1A} odgrywa bardzo ważną rolę w depresji i odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne, jednak podobnie jak w przypadku receptora 5-HT₇ mechanizm leżący u podstaw wpływu tych receptorów na rozwój depresji nie jest do końca poznany. Dlatego też Habilitantka wykonując eksperymenty z wykorzystaniem nieprzewidywalnego chronicznego stresu u myszy zbadała wpływ palmitoilacji receptora 5-HT_{1A} na zachowania depresyjne. Należy podkreślić, że proces palmitoilacji jest istotnym czynnikiem wpływającym na komunikację wewnątrzkomórkową receptora 5-HT_{1A}. W publikacji (P5) zostały przedstawione wyniki badań wskazujące, że chroniczny stres u gryzoni oraz depresja u ludzi prowadzi do obniżenia palmitoilacji receptora 5-HT_{1A} poprzez wpływ na ekspresję wybranych miRNA i genów, które są przez nie regulowane.

4. wykazanie, że aktywacja ścieżki sygnałowej 5-HT₄R/Gα₁₃/RHOA/ROCK/kofilina wpływa na przebudowę kolców dendrytycznych i może być odpowiedzialna za pozytywny wpływ 5-HT₄ na plastyczność synaptyczną

Habilitantka przeprowadziła część eksperymentów potwierdzających, że aktywacja receptora 5-HT₄, podobnie jak 5-HT_{1A}R ma charakter przeciwdepresyjny. Wykazała, że stymulacja tego receptora prowadzi do dojrzewania kolców dendrytycznych poprzez aktywację białek Gα₁₃ i RHOA oraz fosforylację kofiliny. Wykazała również, że stymulacja 5-HT₄R zwiększa liczbę synaps i



pobudliwość neuronów, a obserwowane efekty są zależne od kinazy ROCK, aktywowanej przez GTPazę RHOA (P6).

Opisane osiągnięcia naukowe uzyskane przez Habilitantkę, a dotyczące wykazania roli receptorów serotoninowych w modulacji plastyczności synaptycznej, podkreślają znaczenie precyzyjnego zrozumienia ścieżek sygnałowych mózgu w kontekście chorób psychicznych. Ta wiedza jest niezbędna do opracowania nowych, celowanych terapii, które mogą możliwie dokładnie oddziaływać na dysfunkcyjne ścieżki sygnałowe, otwierając nowe możliwości terapeutyczne.

Prezentowane wyniki badań zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych. Dr Monika Bijata jest autorem korespondującym 4 prezentowanych prac (P1, P2, P3, P4), w jednej jest równorzędnym pierwszym autorem (P6), natomiast w publikacji (P5) jest drugim autorem. Habilitantka wskazuje, że w obrębie tej publikacji brała udział w przeprowadzeniu wielu doświadczeń i analizie danych opisanych w publikacji. Miała również duży wpływ na przygotowanie manuskryptu oraz znaczący udział w dyskusji na etapie recenzyjnym. Na podstawie deklaracji tylko dwóch współautorów publikacji przedstawionych jako osiągnięcie naukowe: prof. Ponimaskin'a oraz prof. Włodarczyka można wnioskować, że wkład naukowy dr Bijaty jest znaczący w przedstawionych publikacjach i wyrażają oni zgodę na dołączenie poszczególnych prac do wniosku habilitacyjnego. Niemniej czuję się w obowiązku zaznaczyć, że nie zostały dołączone informacje na temat udziału w pracach oraz zgody pozostałych współautorów. Zgodnie z zaleceniami Rady Doskonałości Naukowej: „W przypadku prac dwu- lub wieloautorskich **zaleca się złożenie oświadczenia przez habilitanta oraz współautorów wskazujące na ich merytoryczny (a NIE procentowy) wkład w powstanie każdej pracy (...). Określenie wkładu danego autora, w tym habilitanta, powinno być na tyle precyzyjne, aby umożliwić dokładną ocenę jego udziału i roli w powstaniu każdej pracy**”. Szkoda, że Habilitantka nie dołączyła tych oświadczeń, a szczególnie pierwszego autora publikacji *Nature Comm.* 2019: **Gorinski N. et al. (P5)**. Niemniej są to tylko zalecenia i w mojej opinii nie mogą stanowić formalnej przeszkody w przewodzie habilitacyjnym. Ponadto z opisanego udziału poszczególnych współautorów, który znalazłam w sekcji *Author contributions (P5)*, wkład dr Moniki Bijaty jest istotny dla powstałej publikacji i nie pokrywa się z wynikami wykonanymi przez pozostałych współautorów.

Prezentowany cykl prac stanowi istotny wkład w zrozumienie złożonych interakcji między układem serotonergicznym a mechanizmami neuronalnymi w kontekście stresu i depresji. Stanowi on



podstawę dla dalszych badań i rozwoju nowych terapii, które mogą w przyszłości znacząco poprawić jakość życia osób cierpiących na depresję i inne zaburzenia związane ze stresem.

Podsumowując dr Monika Bijata posiada w dorobku osiągnięcie naukowe w postaci spójnego cyklu prac, które stanowi istotny i twórczy wkład w rozwój dyscypliny nauki biologicznej, spełniając kryterium wymagane do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego (określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce).

Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej instytucji naukowej, w szczególności Zagranicznej

Dorobek naukowy dr Moniki Bijaty znacząco się powiększył po uzyskaniu stopnia doktora (7 publikacji przed doktoratem, 17 po uzyskaniu stopnia doktora). Wszystkie publikacje znajdują się w bardzo dobrych, renomowanych czasopismach, niemniej są to prace wieloautorskie. Należy również podkreślić, że część badań w publikacjach zawartych w osiągnięciu habilitacyjnym było finansowane przez granty, których **kierownikiem** była Habilitantka (Grant badawczy Homing (2018-2022) Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej, POIR.04.04.00-00-43BC/17-00; Tytuł projektu: Serotonin-dependent trans-synaptic mechanism of extracellular matrix modifier release; Grant badawczy Mobilność PLUS (2016-2018) Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego 1342/1/MOB/IV/15/2016/0; Tytuł projektu: Serotonin receptor-dependent proteolysis of synaptic proteins – involvement in pathogenesis of depression oraz Grant badawczy Sonata (2020-2024) Narodowe Centrum Nauki, UMO- 2019/35/D/NZ4/02042; Tytuł projektu: The place does matter - 5-HT7R-mediated structural plasticity in the specific hippocampal subregions). Ponadto dr Monika Bijata jest obecnie zaangażowana w realizację projektu Opus (2020-2024) finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, UMO-2019/33/B/NZ7/02822, w którym pełni rolę Koordynatora projektu w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN; Tytuł projektu: Therapeutic potential of biased 5-HT7 receptor ligands in the treatment of depression. Niewątpliwie fakt pozyskiwania funduszy na badania świadczy o dużej samodzielności i dojrzałości naukowej dr Moniki Bijaty.

O jej rozpoznawalności naukowej świadczą cytowania poszczególnych prac naukowych, recenzowanie przez Habilitantkę publikacji naukowych, jak również zaproszenia do wygłoszenia wykładów. Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora pani dr Bijata wygłosiła trzy wykłady na



konferencjach międzynarodowych oraz pięć wykładów podczas konferencji bądź seminariów naukowych w Polsce. Ponadto była członkiem dwóch międzynarodowych towarzystw naukowych a także od 2013 r. do teraz jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego.

Już przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora nawiązała współpracę z Pracownią Neurofizjologii Komórkowej w Hannover Medical School w Niemczech, gdzie odbyła cztery staże badawcze, natomiast po uzyskaniu stopnia doktora odbyła dwuletni staż naukowy w tejże placówce na stanowisku asystenta. Wszystkie staże naukowe zaowocowały bardzo dobrymi publikacjami zrealizowanymi we współpracy z tym ośrodkiem naukowym. Ponadto dr Monika Bijata odbyła dwa 2-miesięczne staże badawcze w ramach Akcji COST Numer BM1001 „Macierz pozakomórkowa mózgu w zdrowiu i chorobie (ECMNet)”. Pełniła także rolę opiekuna naukowego doktoranta (dr Svitlany Antoniuk) w Pracowni Biofizyki Komórki w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego PAN w Warszawie i w Pracowni Neurofizjologii Komórkowej w Hannover Medical School w Niemczech w ramach projektu finansowanego przez program badawczy i innowacyjny Horyzont 2020 Unii Europejskiej w ramach grantu Marie Skłodowska-Curie (umowa nr 665735).

Dodatkowo Habilitantka współpracuje z firmą Masdiag Sp. z o.o., pełniąc rolę konsultanta merytorycznego w opracowaniu testu diagnostycznego mającego na celu monitorowanie skuteczności leczenia depresji. Jest również współautorem zgłoszenia patentowego: "Sposób monitorowania skuteczności leczenia depresji oraz zastosowanie" P.441610.

Podsumowując dr Monika Bijata spełniła kryterium określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r.

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce w zakresie aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę

Pani dr Monika Bijata była głównym współorganizatorem i pomysłodawcą trzech edycji „Magnificent Seven” - międzynarodowego sympozjum poświęconego roli receptora 5-HT7 (<https://mag7.nencki.pl/>). Ponadto w 2023 r. pełniła rolę współorganizatora sesji pod tytułem "Magnificent Seven" podczas międzynarodowej konferencji 5th Central European Biomedical Congress (CEBC) pt. „Future trends in health Interventions” w Krakowie. Jest również współautorem rozdziału książki: p.t. Contemporary Problems in Quantitative Image Analysis in Structural Neuronal Plasticity; Advanced Computational Approaches to Biomedical Engineering; w wydawnictwie



Springer. Oprócz roli opiekuna naukowego dr Svitlany Antoniuk oraz dwóch magistrantów, pełniła również funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim dr Ewy Bączyńskiej. Prowadziła szkolenia i wykłady z podstawowych technik laboratoryjnych dla studentów I roku studiów doktoranckich oraz praktykantów w Pracowni Biofizyki Komórki, jak również tygodniowy kurs praktyczny dla studentów Hannover Medical School na kierunku biomedycyna. Angażowała się również w popularyzację nauki poprzez wygłoszenie wykładu w ramach akcji Tygodnia Mózgu (2022r.) czy prowadzenie interdyscyplinarnych warsztatów/staży neuronaukowych dla stypendystów Krajowego Funduszu na Rzecz Dzieci (2011 oraz 2013 r.).

W 2021 r. pani dr Bijata została uhonorowana stypendium Ministra dla wybitnych naukowców. Dotychczasowe rezultaty działalności naukowej dr Moniki Bijaty, mają również odzwierciedlenie w bardzo dobrych parametrach naukometrycznych. Łączny sumaryczny IF wszystkich publikacji: 144.748 a łączna liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 1035; indeks Hirscha = 14 (na podstawie bazy Web of Science, na dzień 18.03.2024).

Podsumowując dr Monika Bijata przedstawiła znaczące osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę. Choć nie są one obecnie wymagane w procesie habilitacyjnym, to ich występowanie, w mojej opinii, zasługuje na podkreślenie i docenienie.

Podsumowując stwierdzam, że osiągnięcie naukowe odpowiada wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2023, poz. 742). Osiągnięcie naukowe dr Moniki Bijaty stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki biologiczne.

Wobec powyższego, wnoszę do Rady Naukowej Instytutu M. Nenckiego PAN w Warszawie o dalsze procedowanie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne dr Monice Bijacie.

Kraków, 18.03.2024 r.

A. Faron-Górecka

dr hab. Agata Faron-Górecka, prof. IF PAN

Kierownik Pracowni Farmakologii Biochemicznej
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

dr hab. Agata Faron-Górecka