

dr hab. Jolanta Orzeł-Gryglewska, prof. UG
Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka
Wydział Biologii
Uniwersytet Gdański
ul. Wita Stwosza 59, 80-308, Gdańsk
jolanta.orzel-gryglewska@ug.edu.pl

**Ocena dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym
pani dr Moniki Bijaty
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne**

Recenzja przygotowana zgodnie z aktualnymi wytycznymi Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN w Warszawie oraz wymaganiami ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3; Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Uwagi wstępne

Pani dr Monika Bijata w 2010 r ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, uzyskując tytuł magistra biotechnologii w specjalności biologia molekularna. W 2016 r w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN w Warszawie z wyróżnieniem obroniła swoją rozprawę doktorską, a w 2023 r złożyła wniosek o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego (uprzednio takiego wniosku pani dr Bijata nigdy nie składała). Dotychczasowa kariera naukowa Habilitantki związana jest z Instytutem Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie, głównie z Pracownią Biofizyki Komórki, gdzie od 2010 r do chwili obecnej pracowała kolejno na stanowiskach doktoranta, specjalisty i adiunkta. Natomiast w latach 2016-2018 była asystentem w Pracowni Neurofizjologii Komórkowej w Hannover Medical School w Hanowerze w Niemczech. Spójna i wieloletnia tematyka prowadzonych przez Habilitantkę badań dotyczy plastyczności synaptycznej w zakresie działania komórkowej sygnalizacji serotonergicznej, zwłaszcza w warunkach stresu i związanych z nim zachowań depresyjnych.

W okresie przed obroną doktoratu pani dr Bijata opublikowała 7 artykułów o łącznej liczbie 275 pkt MNSW (IF=34,7) oraz w odpowiedzi na zaproszenie organizatora przedstawiła wyniki swoich badań na konferencji European Molecular Biology Organization (2016, Warszawa). W okresie po doktoracie (w latach 2016-2023) opublikowała 17 artykułów o łącznej liczbie 2130 pkt MNSW (z których 6 zostało zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe Habilitantki) oraz 8 razy (z tego 6-krotnie na zaproszenie) prezentowała wyniki badań w formie wykładu na konferencjach [*uwaga techniczna: moje obliczenia wskazują na inną punktację sumaryczną niż przedstawiona przez Habilitantkę, lecz i tak jest to wartość okazała*]. Artykuły te osiągnęły sporą liczbę cytowań, co przełożyło się na indeks H (= 13). Łącznie dr Bijata była kierownikiem 4 naukowych projektów krajowych i wykonawcą w 3 grantach NCN i MNSW oraz w 1 grantzie niemieckiego ministerstwa edukacji i badań. Jest także odpowiedzialna za koordynację projektu Opus, obecnie prowadzonego w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN. **Biorąc pod uwagę tempo przebiegu i jakość jej kariery naukowej oraz pozostałe doświadczenia zawodowe pani dr Bijata jest dynamicznym i mobilnym naukowcem o dużych perspektywach dalszego rozwoju, a jej dotychczasowy dorobek naukowy zarówno pod względem merytorycznym, jak i naukometrycznym jest bogaty, wartościowy i stanowi podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.**

Ocena cyklu publikacji stanowiącego osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie naukowe pt. ***"Rola wybranych receptorów serotoninowych w plastyczności synaptycznej leżącej u podstaw chorób związanych ze stresem"*** składa się z 4 wieloautorskich prac oryginalnych, 1 pracy metodycznej i 1 artykułu przeglądowego o łącznej liczbie 780 pkt MNSW (łączny IF= 40,25). [*Uwaga techniczna: w treści autoreferatu Habilitantka oświadcza o przedstawieniu 5 prac, mimo iż na liście wykazuje już 6 pozycji stanowiących osiągnięcie*]. Dr Bijata jest autorem korespondencyjnym lub współkorespondencyjnym 4 prezentowanych prac, w dwóch artykułach jest pierwszym autorem, w jednej pracy jest równorzędnym pierwszym autorem i w jednej jest drugim autorem posiadającym znaczny wkład w powstanie pracy. Wkład Habilitantki w powstanie tych publikacji zgodnie z deklaracją wynosi od 35% do 90%, a ze szczegółowego opisu wynika, że dr Bijata wykonywała, współwykonywała lub pomagała w prawie wszystkich pracach związanych z planowaniem i przeprowadzeniem doświadczeń, opracowaniem wyników i napisaniem artykułów. Deklaracja Habilitantki

poparta jest oświadczeniem autorów korespondencyjnych, przyznających jej wiodący udział w tworzeniu dzieła. Niemniej duża liczba autorów prac oryginalnych stanowiących skład osiągnięcia habilitacyjnego (12 do 28 osób) utrudnia nieco zrozumienie wagi ich osobistego udziału w powstawaniu publikacji. Z drugiej strony – są to obszerne, kilkunastostronicowe artykuły zawierające wyniki wielowątkowych badań wykonanych przy użyciu złożonego warsztatu metodycznego i wymagających licznego zespołu badaczy.

Trzy z artykułów składających się na osiągnięcie naukowe Habilitantki opublikowane zostały w najwyżej ocenianych czasopismach (200 pkt MNSW), takich jak *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *Nature Communications* oraz *Cell Reports*. Ponadto jedna praca przedstawiona została w czasopiśmie ocenionym na 140 pkt, natomiast pozostałe 2 prace również zostały umieszczone w dobrych czasopismach, jednak stosunkowo nowych i nie znajdujących odpowiedniej dla nich punktacji na liście ministerialnej.

Ciekawe, złożone i wielowątkowe badania, przedstawione przez Habilitantkę, miały na celu uzupełnienie i uporządkowanie wiedzy na temat molekularnego podłoża zachowań typu depresyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem roli trzech wybranych typów receptorów serotoninowych (5-HT₇, 5-HT_{1A} oraz 5-HT₄) oraz szlaków sygnałowych z nimi związanych. Wybór tej tematyki badań jest przemyślany i wskazany ze względu na związek zagadnienia ze zdrowiem człowieka, a wyniki są przydatne nie tylko w aspekcie poznawczym, ale też dla perspektyw przyszłych kierunków leczenia farmakologicznego depresji. Depresja jest czwartą najpoważniejszą chorobą na świecie i jedną z głównych przyczyn samobójstw. Uważa się, że jednymi z głównych czynników ryzyka w patogenezie depresji są nieprawidłowości w funkcjonowaniu sygnalizacji serotonergicznej oraz ekspozycja na chroniczny stres, a ponadto, że depresja rozwija się na skutek upośledzenia plastyczności synaptycznej neuronów w mózgu. W swoich badaniach Autorka uwzględniła powyższe hipotezy przyczyn tej choroby poprzez wybór chronicznego nieprzewidywalnego stresu u myszy jako zwierzęcego modelu depresji oraz opracowanie złożonej, oryginalnej procedury jego indukcji, a także poprzez analizę behawioru zwierząt poddanych stresowi oraz badania chemohistologiczne kultur neuronalnych i próbek tkanki mózgowej (zarówno zwierzęcych jak i ludzkich) pod kątem zmian w sygnalizacji serotonergicznej i budowy kolców synaptycznych neuronów hipokampa. Tematyka pracy pani dr Bijaty wpisuje się w aktualne nurty badawcze, a uzyskane wyniki są interesujące nie tylko ze względów poznawczych, ale potencjalnie

mogą się przekładać na polepszenie metod terapii farmakologicznej stanów depresyjnych.

Podsumowując prace składające się na osiągnięcie naukowe (wg kolejności prezentowanej przez Habilitantkę): 1/Antoniuk i wsp. (2019) to metaanaliza modelu depresji u zwierząt przy zastosowaniu niewielkiego chronicznego nieprzewidywalnego stresu. Artykuł jest obszerną pracą teoretyczną, popartą dokładną analizą starannie dobranego, bardzo licznego piśmiennictwa i zilustrowaną informatywnymi rycinami; wykazuje skuteczność opisywanego modelu w wykonywanych badaniach i jego silny związek z zachowaniem anhedonicznym u gryzoni. 2/ Bijata i wsp. (2022, *STAR Protoc.*) jest dokładnym i kompleksowym opisem metody wywoływania chronicznego stresu. Artykuł zawiera nie tylko opisy narzędzi, pomieszczeń, materiałów i procedur wraz z licznymi, użytecznymi komentarzami, które umożliwiają dokładne powtórzenie doświadczeń w innym ośrodku badawczym, ale także zilustrowany jest danymi eksperymentalnymi, potwierdzającymi skuteczność wywoływania anhedonii w wyniku stosowania przedstawionej metody. 3/ Bijata i wsp. (2022, *Cell Rep.*) jest obszerną, wieloautorską (25 autorów) publikacją, w której zastosowano bogaty warsztat eksperymentalny i wszechstronnie przeanalizowano uzyskane dane behawioralne, biochemiczne oraz histologiczne, dokumentując wyniki za pomocą licznych, profesjonalnych i przejrzyste wykonanych rycin. Materiał doświadczalny pozyskany od myszy uzupełniono badaniami kultur tkankowych oraz analizą ludzkich mózgow otrzymanych *post mortem*. Otrzymane dane pozwalają wnioskować, że aktywacja receptora 5-HT7 i modułu sygnalizacyjnego MMP-9 w regionie CA1 hipokampa reguluje plastyczność strukturalną kolców dendrytycznych i jest konieczna do rozwoju zachowań depresyjnych i anhedonii. Opisanie ścieżki sygnałowej uruchamianej w warunkach stresu i modulujących plastyczność neuronalną i pojawianie się anhedonii ma dużą wartość naukową i może stworzyć nowe możliwości farmakoterapii tych zaburzeń. 4/ Tse i wsp. (2023) jest obszerną, dwunastoautorską publikacją, w którą zaangażowani byli badacze z kilku krajów i ośrodków. Stosując bogaty zestaw metod (badania behawioralne, elektrofizjologiczne rejestracje aktywności skrawków kory przedczołowej oraz analizę histologiczną dendrytów neuronów korowych) wykazano w niej regenerujący wpływ Nitro Synapsyny na plastyczność synaptyczną w zwierzęcym modelu depresji. Co więcej, zastosowanie tego związku redukowało także zachowania depresyjne i przywracało pierwotną amplitudę LTP w korze przedczołowej. Ta praca w mniejszym stopniu wiąże się z tematyką osiągnięcia naukowego zgłoszonego przez

Habilitantkę, ponieważ badany związek jest antagonistą receptorów N-metylo-D-asparagianu i na tym etapie nie można stwierdzić, czy włączona jest w to również sygnalizacja serotonergiczna, natomiast potencjał przeciwdepresyjny Nitro Synapsyny jest wart dalszego zainteresowania. 5/ Gorinski i wsp. (2019) jest obszerną, wieloautorską (28 autorów, pochodzących z różnych krajów) publikacją, w której przedstawiono liczne i przekonujące dowody, że osłabiona palmitoilacja receptora serotoninowego 5-HT_{1A} wpływa na jego funkcję i przyczynia się do zachowań przypominających depresję. Wykorzystano do tego szereg metod, takich jak mysie i szczurze modele stresowe, behawioralne testy diagnostyczne, badania na kulturach tkankowych, rejestracje elektrofizjologiczne, mikroiniekcje domózgowe, bogaty warsztat metod biochemiczno-molekularnych, konstrukty wirusowe, a także analizę biochemiczną próbek mózgow ludzkich pobranych *post mortem* od osób z zaburzeniami depresyjnymi. Praca jest ilustrowana licznymi, kompleksowymi rycinami, a otrzymane wyniki, oprócz znacznej wartości poznawczej, sugerują możliwość nowej strategii klinicznego leczenia ciężkich zaburzeń depresyjnych, poprzez przywrócenie palmitoilacji 5-HT_{1A}R (przez zwiększenie ekspresji ZDHHC21, albo hamowanie mikroRNA miR-30a lub -30e). 6/ Schill i wsp. (2020) jest obszerną, wieloautorską (18 autorów), międzynarodową publikacją, w której ustalono, że receptor 5-HT₄ przyspiesza dojrzewanie funkcjonalne kolców dendrytycznych poprzez zależną od GTPazy RhoA kontrolę nitkowatej aktyny. Podobnie jak w poprzednich pracach do badań zastosowano bogaty zestaw metod, obejmujący zwierzęce kultury tkankowe, transfekcje plazmidowe, analizy biochemiczne, immunocytochemię, morfometryczną analizę neuronów oraz elektrofizjologiczną rejestrację aktywności neuronalnej mysich i szczurzych skrawków mózgowych. Ważnym i cennym naukowo wynikiem tej pracy jest ustalenie, że sygnalizacja 5-HT₄R / białko G13 / enzym RhoA stanowi dotychczas nierozpoznany szlak molekularny, który leży u podstaw funkcjonalnej przebudowy pobudzających połączeń synaptycznych. Autoreferat, przedstawiający streszczenie wyników badań, zawartych w pracach zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe, zawiera końcową rycinę, która w bardzo obrazowy sposób podsumowuje całość tego osiągnięcia.

Wszystkie zgłoszone prace eksperymentalne są przykładem kompleksowego sposobu rozwiązywania problemu naukowego, obszernej, wszechstronnej i starannej analizy otrzymanych wyników oraz krytycznego i syntetycznego podejścia do ich interpretacji. Dzieło przedstawione przez Habilitantkę jest

wieloaspektowe, lecz spójne tematycznie, prezentuje szereg nowych oryginalnych danych doświadczalnych, w logiczny sposób łączy ze sobą postawione cele badawcze, a także wskazuje na możliwości farmakologicznej poprawy zmian wywołanych przewlekłym stresem, zarówno w zakresie zmian plastyczności jak i behawioru, co w przyszłości może przełożyć się na zwiększenie skuteczności takich terapii.

Ocena aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej (art. 219 ust. 1 pkt 3).

Pozostałe prace Habilitantki, niedołączone do zgłoszonego osiągnięcia naukowego, w dużym stopniu związane są również z jego tematyką, poruszając zagadnienia związane bądź z receptorami 5HT, bądź z plastycznością lub stresem. Część tych prac skupia się na próbach farmakologicznej poprawy deficytów powodowanych przez stres lub wykorzystania układu serotonergicznego w terapii bólu, część dorobku dotyczy badań podłoża molekularnego plastyczności i sygnalizacji neuronalnej, włączając w to także połączenia nerwowo-mięśniowe. W początkowym okresie dr Bijata prowadziła badania w Instytucie Biologii Doświadczalnej PAN zajmując się oceną zmian plastycznych w neuronach kory i hipokampa w warunkach sygnalizacji serotonergicznej i glutaminianergicznej oraz uwzględniając działanie macierzy zewnątrzkomórkowej. W tym czasie była wykonawcą 3 projektów naukowych i kierownikiem grantu Preludium. Efekty przeprowadzonych eksperymentów zostały przedstawione w kilku publikacjach i stały się tematem rozprawy doktorskiej. W okresie przed doktoratem Habilitantka czterokrotnie przebywała na stażach badawczych w Hannover Medical School w Niemczech (łącznie 12 miesięcy stażu) realizując zadania spójne z tematem przyszłej rozprawy. O wysokim poziomie prowadzonych badań i uzyskanych wyników świadczy wyróżnienie pracy doktorskiej, a także fakt, że publikacje z tej tematyki umieszczono w renomowanych czasopismach.

W pierwszym okresie po obronie pracy doktorskiej Habilitantka odbyła dwuletni staż badawczy w Pracowni Neurofizjologii Komórkowej w Hannover Medical School w Niemczech, w ramach grantu MNSW „Mobilność PLUS”, w czasie którego pracowała na stanowisku asystenta, zajmując się badaniem wpływu szlaków związanych z receptorami 5-HT7 oraz 5-HT1A na rozwój depresji oraz wpływu receptora 5-HT4 na plastyczność strukturalną kolców dendrytycznych w hodowli pierwotnej neuronów.

Dodatkowo uczestniczyła w badaniach grantowych finansowanych przez niemieckie ministerstwo edukacji i badań. Efektem publikacyjnym tego stażu było 6 artykułów opublikowanych w uznanych czasopismach biologicznych, a 3 z tych prac zostały włączone do niniejszego osiągnięcia habilitacyjnego. Po powrocie do kraju Habilitantka rozpoczęła pracę na etacie specjalisty badawczo-technicznego w Pracowni Biofizyki Komórki Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN, realizując 4-letni projekt Homing. Celem tych badań było poznanie transsynaptycznego mechanizmu uwalniania modyfikatora macierzy zewnątrzkomórkowej zależnego od serotoniny. Ten okres pracy zaowocował 10 publikacjami, z których kolejne 3 zostały dołączone do osiągnięcia. Dane naukowemetryczne wskazują, że poza osiągnięciem naukowym podoktorski dorobek publikacyjny Habilitantki wyniósł łącznie 1350 pkt MNSW, IF=69,8 oraz był 419 razy cytowany.

Podsumowując, od uzyskania stopnia doktora Habilitantka pracowała w macierzystej Pracowni Biofizyki Komórki Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN czynnie i efektywnie uczestnicząc w 5 znaczących projektach naukowych (z tego w 3 była kierownikiem grantu), a ponadto odbyła dwuletni staż naukowy w niemieckiej uczelni w Hannoverze. W wyniku tej współpracy powstało kilka artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach biologicznych, a 3 z nich Habilitantka wskazała jako swoje osiągnięcie habilitacyjne. Praca w IBD zaowocowała następnymi 10 artykułami, z których kolejne 3 zostały dołączone do osiągnięcia. Ta konsekwentna i owocna działalność naukowa w okresie 7 lat od obrony doktoratu zasługuje na uznanie i powinna zostać pozytywnie oceniona.

Praca dydaktyczna, popularyzatorska i organizacyjna

Ocena tej części działalności pani dr Bijaty nie jest wymagana przez artykuły ustawowe, ale jest zalecana przez Radę Naukową IBD PAN. Etat specjalisty badawczo-technicznego, na którym Habilitantka pracowała przez 3 lata po uzyskaniu stopnia doktora, nie przewiduje obowiązków dydaktycznych, pomimo to ma ona osiągnięcia również w tej dziedzinie. Prowadziła kurs praktyczny dla studentów biomedycyny w Hannover Medical School, warsztaty/staże neuronaukowe oraz szkolenia i wykłady z podstawowych technik laboratoryjnych dla doktorantów i praktykantów. Była opiekunką naukową wakacyjnych praktyk studenckich oraz osób zatrudnionych przy wykonywaniu projektu grantowego, a ponadto promotorem pomocniczym pracy doktorskiej wykonywanej w Instytucie Biologii Doświadczalnej. Współorganizowała

i była pomysłodawcą trzech edycji międzynarodowego sympozjum na temat roli receptora 5-HT7. Była współautorką rozdziału w monografii i artykułu opublikowanego w Kosmosie oraz autorką wykładu popularnonaukowego. Pani dr Bijata została nagrodzona i wyróżniona w 2 konkursach naukowych, dwukrotnie była stypendystką funduszy naukowych oraz trzykrotnie uczestniczyła w badaniach w ramach programów międzynarodowych. Jest wieloletnim członkiem PTBUN, posiada również roczny staż w 2 międzynarodowych towarzystwach naukowych. Recenzowała artykuły pochodzące z kilku renomowanych czasopism międzynarodowych, a także jest współautorką zgłoszenia patentowego, dotyczącego sposobu monitorowania skuteczności leczenia depresji.

Podsumowując, **dr Bijata wykazała się znacznymi umiejętnościami organizacyjnymi oraz dydaktycznymi, a także w skuteczny sposób promowała wyniki swoich prac badawczych i popularyzowała wiedzę naukową. Przytoczone dowody świadczą o rozpoznawalności Habilitantki w środowisku naukowym i uznaniu dla jej osiągnięć.**

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa habilitacyjna i cały dorobek naukowy dr Moniki Bijaty spełnia warunki określone w Ustawie „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 r ze zmianami (Dz. U. z 2021, poz. 478; art. 219 ust.1 pkt 2 i 3). Na tej podstawie wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN o nadanie dr Monice Bijacie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki biologiczne.

J. Onet-Gryglewska

Gdańsk, 25 marca 2024 r