

2015 05 18

Łódź, dnia 11. 05. 2015 r.

Prof. dr hab. Jan Konopacki  
Katedra Neurobiologii  
Uniwersytetu Łódzkiego

### **Recenzja**

**dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego Pani dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej w związku z ubieganiem się Jej o stopień naukowy doktora habilitowanego.**

#### **Opinia o dorobku naukowym**

Pani Jolanta Orzeł-Gryglewska ukończyła studia na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Gdańskiego, uzyskując tytuł magistra biologii w roku 1981. W tym samym roku Habilitantka została zatrudniona w Zakładzie Fizjologii Zwierząt, Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Gdańskiego. W jednostce tej przeszła wszystkie dotychczasowe szczeble awansu naukowego pracując początkowo na stanowisku asystenta a następnie, po obronie rozprawy doktorskiej w roku od roku 1998, na stanowisku adiunkta.

Ważną i wartą podkreślenia cechą życiorysu naukowego habilitantki jest wczesne, bo już w okresie wykonywania pracy magisterskiej, uprofilowanie i w konsekwencji skryształowanie Jej głównych zainteresowań naukowych. Podstawowy kierunek zainteresowań badawczych Habilitantki to ogólnie neuroelektrofizjologiczne mechanizmy zaburzeń snu oraz badania roli substratu neuronalnego pnia mózgu w powstawaniu hipokampalnego rytmu theta. Problematyce tej dr Jolanta Orzeł-Gryglewska pozostaje wierna do chwili obecnej, czyli przez ostatnie ponad 20 lat pracy naukowej.

Chociaż uzyskane nagrody naukowe, udział w licznych grantach uczelnianych oraz trzech grantach MNiSW tworzą w sumie bardzo pozytywny obraz aktywnego, konsekwentnego a co najważniejsze kreatywnego pracownika naukowego, to z drugiej strony brak w karierze zawodowej Habilitantki jakiegokolwiek doświadczenia zagranicznego temu pozytywnemu obrazowi trochę ujmuje.

W pierwszym okresie pracy naukowej zainteresowania Habilitantki koncentrowały się na zmianach zachowania oraz EEG u szczurów z zespołem bocznego podwzgórza (LH). Współpracując z prof. dr hab. Weroniką Trojnar i prof. dr hab. Edytą Jurkowlaniec-Kopeć Pani Jolanta Orzeł-Gryglewska wykazała, że wraz z hiposomią oraz hipolokomocją szczury z zespołem LH wykazują wzrost ruchów posturalnych i perioralnych. Co ciekawe, niedobór snu w czasie jasnej fazy dnia był kompensowany zwiększeniem ilości snu w nocy. Dalsze badania wykazały, że hiposomia występująca w zespole LH jest wynikiem uszkodzenia raczej włókien pęczka przyśrodkowego przedomózgowia niż bocznego podwzgórza *per se*. Co więcej, okazało się, że dootrzewnowe podanie haloperidolu (antagonisty receptorów  $D_2$ ) nie zmniejsza hiposomii natomiast dopodwzgórzowe iniekcje agonisty receptorów  $GABA_A$ , muscimolu, indukowały hiposomię o podobnym natężeniu co elektrolityczne lezje LH. Wpływ muscimolu był znoszony wcześniejszym podaniem blokera receptorów  $GABA_A$ , bikukuliny. Przedstawione powyżej wyniki badań stanowiły temat rozprawy doktorskiej Habilitantki, obronionej w roku 1998. Praca doktorska została nagrodzona przez Polskie Towarzystwo Badań Snu i opublikowana w Acta Neurobiol. Exp. oraz periodyku „Sen”.

Po doktoracie Pani Jolanta Orzeł-Gryglewska kontynuowała pracę naukową pod kierunkiem prof. dr. hab. Weroniki Trojnar. Stosując technikę wywoływania reakcji pobierania pokarmu lub lokomocji poprzez elektryczne drażnienie brzuszego pola nakrywki śródmózgowia (VTA) oraz technikę domózgowych iniekcji prokainy i antagonisty receptora  $GABA_A$ , Pani dr Jolanta Orzeł-Gryglewska prowadziła badania dotyczące interakcji VTA z jądrem konarowo-mostowym (PPN). Otrzymane wyniki wykazały, że oba obszary (VTA i PPN) włączone są w podobne pod względem realizowanych funkcji obwody neuronalne.

W osobnych, bardzo ciekawych badaniach Habilitantka zaobserwowała, że szczury z różnymi wzorcami aktywności ruchowej wykazują odmienną liczbę podwzgórzowych komórek wykazujących ekspresję hydroksylazy tyrozynowej co, jak słusznie zauważa Autorka, może być podłożem zwiększonej podatności na stres oraz uzależnienia lekowe.

Interakcje pomiędzy strukturami pnia mózgu w relacji do powstawania hipokampalnego rytmu theta adresowane były przez Habilitantkę w kolejnym, wieloletnim cyklu badawczym. Autorka zwróciła uwagę na dwa jądra siatkowate pnia mózgu: jądro

przednie mostu (RPO) oraz wcześniej badane jądro konarowo-mostowe. W badaniach tych, poza iniekcjami karbacholu i prokainy, stosowano również drażnienie elektryczne. Jak się okazało, cholinergiczne drażnienie obu jąder indukowało rytm theta w hipokampie. Z drugiej jednak strony iniekcje prokainy do RPO wykazały zróżnicowanie funkcjonalne tego obszaru w procesie powstawania rytmu theta.

W dorobku naukowym dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej przed habilitacją warto odnotować ciekawy cykl badań poświęcony roli synaps elektrycznych w powstawaniu rytmu theta. Habilitantka wykazała, że dootrzewnowe podanie karbenoksolonu, blokera synaps elektrycznych, wywoływało powolne tłumienie tego rytmu. Efekt ten charakteryzował stopniowy spadek mocy sygnału theta oraz wzrost mocy sygnału w pasmie delta.

Scharakteryzowane powyżej główne etapy dorobku naukowego dr. Jolanty Orzeł - Gryglewskiej opisane zostały w 14 bardzo dobrych, oryginalnych pracach naukowych oraz przedstawione w 30 komunikatach prezentowanych na krajowych i zagranicznych konferencyjnych. Z 14 prac, 9 opublikowanych zostało w czołowych pismach o zasięgu międzynarodowym, posiadających IF od 0.268 do 3.391. Dorobek ten uważam za bardzo wartościowy i stanowiący istotny wkład w rozwój wiedzy dotyczącej powstawania aktywności oscylacyjnej formacji hipokampa.

#### **Opinia o osiągnięciu naukowym.**

Przedmiotem osiągnięcia naukowego jest cykl sześciu monotematycznych prac naukowych opublikowanych w latach 2006-2014 w czołowych periodykach z listy filadelfijskiej zatytułowany: „**Rola brzuszego pola nakrywkowego śródmózgowia w systemie indukcji hipokampalnego rytmu theta**”.

Procesy oscylacyjne i synchronizacyjne pojawiające się w różnych obszarach mózgu ssaków od lat są przedmiotem zainteresowania wielu laboratoriów na świecie. Z jednej strony leżą one bowiem u podstaw powstawania wszystkich wzorców EEG a z drugiej reprezentują podstawową formę funkcjonowania i współdziałania licznych sieci neuronalnych. Dzięki zjawiskom oscylacyjnym możliwe jest pełne przetwarzanie informacji czuciowych, determinujących różne wzorce zachowania oraz powstawanie krótko- i długotrwałych zmian w przewodnictwie synaptycznym.

Generowany w obszarach kory limbicznej rytm theta stanowi przykład najlepiej zsynchronizowanej aktywności oscylacyjnej, występującej w mózgu ssaków. Zainteresowanie rytmem należy wiązać nie tylko z jego wyjątkową rolą w procesie modyfikowania tzw. plastyczności synaptycznej ale również z faktem, że rytm ten obecny jest jako swoisty elektrofizjologiczny marker w kilku chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego u ludzi. Badania rytmu theta mają zatem, poza walorami poznawczymi, również istotne znaczenie aplikacyjne. Jednym z kierunków badań tego rytmu jest analiza substratu neuronalnego, który umożliwia jego powstawanie i modulowanie. Przedstawiony do recenzji cykl publikacji stanowiący osiągnięcie naukowe Kandydatki do stopnia naukowego doktora habilitowanego poświęcony jest udziałowi brzuszno-pola nakrywki śródmózgowia (VTA) w regulacji hipokampalnego rytmu theta u szczura.

W badaniach wykorzystywano model *in vivo*, w którym hipokampalny rytm theta indukowany był u anestetyzowanego szczura silnym bodźcem czuciowym – uciskiem nasady ogona. Zaletą tego modelu doświadczalnego jest fakt, że w warunkach anestezji generowany jest tylko typ II theta mający charakter cholinergiczny, muskarynowy. W osobnych badaniach wprowadzono model szczura swobodnie poruszającego się, w którym rytm theta pojawia się podczas znieruchomienia oraz w fasie snu REM.

W pierwszym cyklu badawczym wykazano, że lokalne mikroiniekcje do VTA prokainy (lokalnego anestetyku i blokera kanałów sodowych) znosiło odwracalnie hipokampalny rytm theta. Wynik ten potwierdzono w osobnych doświadczeniach, w których zastosowano lokalną leżę elektrolityczną. Uzyskane wyniki były pierwszymi, które wskazywały na istotną rolę VTA w systemie neuronalnym stanowiącym substrat dla powstawania hipokampalnego rytmu theta. Zostały opublikowane w *Brain Res. Bull.*, (IF-1.684) w roku 2006. Wyniki tych badań zainspirowały kolejny cykl eksperymentalny, w których analizowano interakcje pomiędzy lokalnym, nakrywkowym systemem dopaminergicznym oraz GABAergicznym. Co ciekawe, podanie bikukuliny, blokera receptorów GABA<sub>A</sub> do VTA wywoływało w hipokampie epizody theta. Podobną odpowiedź hipokampa uzyskano po lokalnej, donakrywkowej iniekcji faklofenu, blokera receptora GABA<sub>B</sub>. Efekt przeciwny uzyskano po podaniu muscimolu. Wartość naukowa tego cyklu badań jest wyjątkowo duża. Opublikowane w *Brain Res. Bull.*, (IF-1.684) w roku 2010 wyniki wskazywały bowiem, że obecność hipokampalnego rytmu theta jest ściśle regulowana zmniejszoną

aktywnością dopaminergicznego systemu VTA. Bezpośrednich dowodów na poprawność tej hipotezy dostarczyły inne badania dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej, w których wykazała, że donakrywkowe iniekcje cis-flupentiksolu (bloker receptorów D<sub>2</sub>) toruje powstawanie rytmu w hipokampie (Brain Res., 2013, IF 2.879). Kolejne badania Pani dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej opisane zostały w bardzo interesującej pracy opublikowanej w Brain Res., (IF 2.879) w roku 2013. Stanowią one konsekwencję wcześniej uzyskanych wyników. Przeprowadzając serie eksperymentów, w których zastosowano domózgowe iniekcje prokainy Autorka wykazała, że pobudzający sygnał powstający w VTA i transmitowany do hipokampalnej sieci neuronalnej odpowiedzialnej za generowanie rytmu theta przechodzi przez przegrodę.

Kolejne, bardzo wartościowe i nowatorskie badania zostały przeprowadzone na modelu zwierząt swobodnie poruszających się. Zostały one ciekawie opisane i przekonująco przedstawione w pracy opublikowanej w Behav. Brain Res., ( IF 3.391) w roku 2014. Celem tego cyklu badań była analiza porównawcza całego widma mocy potencjału polowego VTA oraz hipokampa w czasie pojawiania się rytmu theta. Wykazano, że całościowe widmo mocy sygnałów rejestrowanych w pasmie częstotliwości 6-9 Hz z VTA i hipokampa są z sobą skorelowane w czasie. Wynik ten jest kolejnym dowodem na występowanie ścisłej zależności pomiędzy VTA oraz hipokampem w procesie powstawania oscylacji theta. Fakt, że VTA posiada bogate unerwienie glutaminergiczne skłonił Habilitantkę do podjęcia badań, w których starała się określić rolę kawaszu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA, agonisty receptora glutaminergicznego) w powstawaniu rytmu theta (Brain Res. Bull., 2014, IF 2.974). Okazało się, że donakrywkowe aplikacje NMDA indukowały rytm theta, który blokowany był przez MK-801 (antagonistę receptora NMDA).

W kategoriach parametrycznych łączny IF wszystkich prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi 16.254 a łączna punktacja MNiSW-140.

Podsumowując uważam, że przedstawiony mi do recenzji cykl monotematycznych 6 publikacji stanowi bardzo wartościowy i istotny wkład Autorki w poznanie mechanizmów neuronalnych odpowiedzialnych za powstawanie rytmu theta. W swoich badaniach Pani dr Jolanta Orzeł-Gryglewska skoncentrowała się na ściśle zdefiniowanym obszarze pnia mózgu, którego rola w powstawaniu hipokampalnego rytmu theta była dotąd nieznaną.

### **Praca dydaktyczna i organizacyjna**

Pani dr Jolanta Orzeł-Gryglewska jest wieloletnim i bardzo doświadczonym pracownikiem naukowo-dydaktycznym. Jest współautorem kilku znaczących publikacji wykorzystywanych przez studentów UG. Od lat prowadzi specjalistyczne zajęcia dydaktyczne: pracownie półdienne, pracownie specjalistyczne oraz wykłady dla studentów studiów stacjonarnych na Wydziale Biologii UG. Była również promotorem 7 prac licencjackich i opiekunem naukowym 12 magistrantów.

Habilitantka uczestniczyła w organizacji szeregu przedsięwzięć związanych z popularyzacją nauki, w tym min wielokrotnie, w latach 2009-2014, w warsztatach edukacyjnych oraz warsztatach laboratoryjnych dla młodzieży licealnej. Była wielokrotnie egzaminatorem, sekretarzem i członkiem Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej.

### **Wniosek końcowy**

Całościowy dorobek publikacyjny dr Jolanty Orzeł -Gryglewskiej składający się na dorobek naukowy i osiągnięcie naukowe to w sumie 21 artykułów naukowych, przeglądowych, 5 opracowań o charakterze dydaktycznym oraz 30 komunikatów konferencyjnych prezentowanych w kraju i za granicą. Sumaryczny IF całościowego dorobku naukowego wynosi 33.635, punktacja MNiSW-334 a indeks H wg. bazy WoS-5. Dokonania naukowe dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej, zaprezentowane w postaci osiągnięcia naukowego oraz dorobku naukowego, uważam za bardzo wartościowe i posiadające istotne znaczenie poznawcze.

Przedstawione mi materiały dotyczące dorobku naukowego, dorobku habilitacyjnego oraz osiągnięć w pracy dydaktycznej i organizacyjnej dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej w pełni uzasadniają nadanie jej stopnia naukowego doktora habilitowanego. Na tej podstawie wnioskuję do Rady Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie dr Jolanty Orzeł-Gryglewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

prof. dr hab. Jan Kołopacki

