

Prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk
Kierownik Zakładu Neurochemii
Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków
Tel: (+4812) 6623-203
E-mail: antkiew@if-pan.kraków.pl

Kraków, 4 grudnia 2016 r.

Recenzja dorobku habilitacyjnego dr n. med. Doroty Makarewicz

Dr Dorota Makarewicz ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego i rozpoczęła pracę w 1997 roku w Zakładzie Neurochemii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN początkowo na stanowisku asystenta, a następnie po obronie pracy doktorskiej (2004 roku) na stanowisku adiunkta (2006-2014). Należy podkreślić, że od początku działalności naukowej dr Doroty Makarewicz głównym nurtem jej badań były komórkowe i biochemiczne mechanizmy niedokrwiennego uszkodzenia mózgu. Kierunek tych badań był wzbogacany i rozszerzany nowymi technikami i modelami eksperymentalnymi. W tym okresie Habilitantka otrzymała szereg stypendiów dla młodych pracowników nauki między innymi krótkie stypendium od Fundacji Naukowej im. Kronenberga na odbycie stażu naukowego w Centrum Perinatalnym Uniwersytetu w Goteborgu. Poznanie nowych metodyk eksperymentalnych, a zwłaszcza metody indukcji niedotlenienia okołoporodowego u noworodków szczura zaowocowało ich późniejszym wdrożeniem do badań Habilitantki, wypracowaniem modelu asfiksji okołoporodowej i badaniami własnymi, których uwieńczeniem było opublikowanie 4 prac oryginalnych w czasopismach naukowych o wysokim współczynniku wpływu (m. innymi Neurochem. Int. 2000; 2003) i uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych w roku 2004 oraz nagrodę Dyrektora IMDiK za wyróżniony doktorat. Należy podkreślić, że w tym okresie Habilitantka była wyróżniona wieloma nagrodami międzynarodowych stowarzyszeń naukowych dla młodych neurobiologów za doniesienia przedstawiane na konferencjach naukowych. Odnoszę wrażenie, że w tym okresie aktywność naukowa Habilitantki była wyjątkowo wysoka.

Omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego pt.

„Nowe perspektywy wykorzystania neuroprotekcynnego potencjału ligandów receptorów glutaminianergicznych do leczenia i zapobiegania skutkom niedotlenienia mózgu u noworodków szczura”.

W skład osiągnięcia naukowego przedstawionego przez dr Dorotę Makarewicz wchodzi pięć oryginalnych publikacji powiązanych tematycznie z głównym nurtem prowadzonych przez Habilitantkę badań nad mechanizmem neuroprotekcynnego potencjału ligandów receptorów glutaminianergicznych. Dwie pierwsze publikacje ukazały się w roku 2006 w uznanych międzynarodowych czasopismach o wysokim współczynniku wpływu (*Resuscitation* 2006, IF=2,314; *Neurochem. Int.* 2006, IF=3,159). Pozostałe trzy prace opublikowane zostały w późniejszym okresie (w latach 2014 i 2015) w czasopismach rodzimych o zdecydowanie niższym współczynniku wpływu (*Acta Neurobiol. Exp.* 2014, IF=1,286; *Folia Neuropathol.* 2014, i 2015, IF=1,568). W pierwszych trzech pracach Habilitantka skupiła się na poszukiwaniu neuroprotekcynnego potencjału wybranych ligandów receptorów metabotropowych grupy I dla glutaminianu, które były testowane w szczurzym modelu asfiksji okołoporodowej. Badano zarówno agonistów jak i antagonistów receptorów metabotropowych grupy I: mGluR1 i mGluR5 w modelu niedotlenienia u 7-dniowych osesków szczurzych jako dobrze udokumentowanego eksperymentalnego modelu niedotlenienia okołoporodowego u noworodków.

Przedstawione przez Habilitantkę wyniki tej części badań wskazują, że po 1) - receptory mGluR5 nie są dobrym celem dla ewentualnych strategii terapeutycznych u nowonarodzonych szczurów; po 2) – ligandy grupy I nie posiadają istotnego potencjału neuroprotekcynnego w modelu niedotlenienia mózgu, a co więcej antagonisty mGluR5 w wyższych stężeniach potęgują uszkodzenie mózgu. Należy jednak zaznaczyć, że antagonisty mGluR1 - związek oznaczony symbolem EMQMCM wykazał działanie neuroprotekcynne w tym modelu i to są dane zachęcające do dalszych badań, jakkolwiek należy brać pod uwagę możliwość neurotoksycznego działania tych substancji na rozwijający się mózg.

W ostatnich dwóch pracach cyklu habilitacyjnego (publikacja IV – Słomka et al., *Acta Neurobiol. Exp.* 2014; publikacja V – Makarewicz et al., *Folia Neuropathol.* 2014) dr Dorota Makarewicz skupiła się na nowatorskim i ważnym z punktu widzenia klinicznego zagadnieniu „hartowania” neuronów mózgu na hipoksję-ischemię przez antagonistów

receptorów NMDA analizowanym zarówno w modelach doświadczalnych *in vitro* jak i *in vivo*. Uważam, że podjęcie tego typu badań jest szczególnie istotne dla lepszego zrozumienia mechanizmów towarzyszących procesom niedokrwinnym mózgu oraz ukazania nowych możliwości farmakoterapii w tych częstych neurologicznych zaburzeniach. Habilitantka badała udział indukowanej przez antagonistów receptora NMDA tolerancji na ischemię, a także zwróciła uwagę na ryzyko toksycznego, proapoptotycznego działania antagonistów NMDA (MK-801, memantyna). Wyniki tej części cyklu badań wskazują, że prekondycjonowanie komórek ziarnistych mózdzku antagonistami receptora NMDA ma działanie neuroprotekcjne i indukuje tolerancję na zjawisko niedotlenienia komórek nerwowych. Wykazała także, że mechanizm tej neuroprotekcji związany jest z hamowaniem wywołanego glutaminianem napływu wapnia do komórek nerwowych przez kanały związane z receptorem NMDA. Szczególnie interesujące są wyniki badań *in vivo* wykonane na szczurzym modelu asfiksji okołoporodowej, w których po raz pierwszy wykazano, że memantyna – antagonist receptorów NMDA o znacznie niższym od MK-801 powinowactwie do kanału jonowego indukuje także długotrwałą tolerancję na hipoksję-ischemię. Uważam, że wykazanie neuroprotekcynnego efektu dla memantyny, która jest już lekiem stosowanym w klinice w chorobach neurodegeneracyjnych (np. choroba Alzheimera, Parkinsona) w procesie hartowania komórek nerwowych przed niedotlenieniem może mieć także implikacje praktyczne.

Wszystkie publikacje wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego posiadają odpowiednie oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich. Z przedstawionych oświadczeń autorów wynika, że wkład Habilitantki w ich powstanie był decydujący i kształtował się procentowo od 60% do 70 % wkładu własnego. Łączny współczynnik wpływu w pracach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi $IF=9,895$; co stanowi 100 pkt. MNiSW. Jakkolwiek prace stanowią spójny ciąg tematyczny zastanawia spora luka czasowa pomiędzy ich opublikowaniem (2006; 2014-2015).

Dodatkowo, pragnę podkreślić, że w przedstawionym przez Habilitantkę autoreferacie wysoko oceniam całość dokumentu szczególnie interesujące wprowadzenie do tematu badań z jasno sprecyzowanym celem poznawczym, szeroką charakterystyką zastosowanych do badań modeli zwierzęcych, dobrze scharakteryzowaną interpretacją otrzymanych wyników i końcowymi wnioskami. Uważam natomiast, że w dorobku naukowym Habilitantki brakuje pracy poglądowej, która mogłaby stanowić doskonałą okazję do przedstawienia przeglądu

metodologicznych prowadzonych przez wiele lat badań oraz mogłaby być formą spinającą zarówno wyniki jak i wnioski otrzymane w przebiegu poszukiwań neuroprotektoryjnych substancji w eksperymentalnych modelach niedokrwienia mózgu.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze

Dr Dorota Makarewicz po uzyskaniu stopnia doktora w IMDiK im. Mossakowskiego PAN w roku 2004 opublikowała łącznie do roku 2015 - 11 prac oryginalnych, w tym 5 publikacji wchodzi w skład cyklu habilitacyjnego omówionego powyżej, a 6 pozostałych stanowi dodatkowe osiągnięcie naukowo-badawcze Habilitantki. Wydaje się, że ten dorobek naukowy oceniany ilością oryginalnych publikacji nie jest szczególnie bogaty, jakkolwiek na uwagę zasługuje fakt konsekwentnej kontynuacji prowadzonych badań. Należy podkreślić również aktywny udział Habilitantki w krajowych (14) i międzynarodowych (31) konferencjach naukowych, w których wyniki prowadzonych badań przedstawione zostały w formie wystąpień ustnych lub w postaci plakatu w tym 11 anglojęzycznych streszczeń zostało opublikowanych w czasopismach z IF.

Przedstawiony przez Habilitantkę spis publikacji po uzyskaniu doktoratu wskazuje na szersze zainteresowania dr Małgorzaty Makarewicz w poszukiwaniu neuroprotektoryjnego potencjału różnych związków, białek (kinazy białkowej FAK, kaspazy-3, białka HSP-70, IGF-1), a także witaminy D w zwierzęcym modelu asfiksji okołoporodowej. Wszystkie te prace zostały opublikowane w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (Int. J. Dev. Neurosci.; Neurochem. Int.; Neurochem. Res.; J. Physiol. Pharmacol.) o sumarycznym współczynniku wpływu IF-13,883 według listy Journal Citation Reports zgodnie z rokiem opublikowania. Z kolei współczynnik wpływu wszystkich prac przed i po doktoracie wynosi 31,853 co stanowi 274 punkty MNiSW. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science 139, bez autocytowań 126; wskaźnik Hirscha - 8.

Należy podkreślić, że dr D. Makarewicz jest także współautorką otrzymanego patentu polskiego P-361510 „Sposób ochrony i leczenia tkanek mózgu przed skutkami niedotlenienia i niedokrwienia u ssaka” wydanego przez Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej w 2012 roku. Godny podniesienia jest także fakt aktywności Habilitantki na polu zdobywania funduszy na prowadzone badania. W latach 1999 – 2014 dr D. Makarewicz brała czynny udział w realizacji 10 projektów (jako kierownik grantu w jednym z nich, główny wykonawca i wykonawca) zakwalifikowanych do finansowania przez KBN, MNiSW, a także firmę

niemiecką Merz Pharmaceuticals GmbH Frankfurt/Main. Dodatkowo, Habilitantka może pochwalić się udziałem w tworzeniu dużych krajowych i międzynarodowych aplikacji grantowych z których trzy otrzymały finansowanie, a także współpracą z przemysłem (firma Adamed Sp. z o.o.) na stanowisku specjalisty ds. badań klinicznych. Obecnie od roku 2013 Habilitantka zatrudniona jest także na stanowisku Zastępcy Dyrektora ds. Operacyjnych w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Podsumowanie

Reasumując, dr n. med. Dorota Makarewicz posiada skromny ilościowo, ale wartościowy naukowo oraz poznawczo dorobek publikacyjny. Po zapoznaniu się z całością przedstawionych materiałów pozytywnie oceniam zarówno osiągnięcia jak i dorobek naukowy Habilitantki ze szczególnym podkreśleniem jej organizacyjnej kreatywności. Stwierdzam, że dr Dorota Makarewicz spełnia warunki potrzebne do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk