

**UCHWAŁA ZAWIERAJĄCA OPINIĘ I OCENĘ
DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO
DR N. MED. DOROTY MAKAREWICZ
SPECJALISTY W PRACOWNI FARMAKONEUROCHEMII ZAKŁADU
NEUROCHEMII
INSTYTUTU MEDYCyny DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
im. M. MOSSAKOWSKIEGO PAN
W WARSZAWIE**

Ocena dokonana w dniu 20 grudnia 2014 r. przez Komisję Habilitacyjną powołaną przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów w dniu 12 września 2016 r. do przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego dr Doroty Makarewicz w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie biologia medyczna, wszczętego w dniu 20 maja 2016 r.

Komisja Habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący:	Prof. dr hab. Andrzej Friedman
Sekretarz:	Dr hab. Lidia Strużyńska
Recenzenci:	Prof. dr hab. Lucyna Antkiewicz-Michaluk Prof. dr hab. Adam Płaźnik Dr hab. Agnieszka Pałucha-Poniewiera
Członkowie Komisji:	Prof. dr hab. Wojciech Gaszyński Prof. dr hab. Ewa Matyja

Komisja zapoznała się z materiałami dotyczącymi działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej dr n. med. Doroty Makarewicz oraz opiniami recenzentów:

- Prof. dr hab. Lucyny Antkiewicz-Michaluk

Zakład Neurochemii, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

- Prof. dr hab. Adama Płaźnika

Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

- Dr hab. Agnieszki Pałucha-Poniewiera

Komisja Habilitacyjna, po zapoznaniu się z dokumentacją oraz nadesłanymi recenzjami, przedstawia opinię dotyczącą osiągnięcia naukowego będącego przedmiotem rozprawy habilitacyjnej, dorobku naukowego oraz innych osiągnięć Habilitantki.

INFORMACJE OGÓLE - PRZEBIEG DZIAŁALNOŚCI ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ

Dr Dorota Makarewicz ukończyła studia na Wydziale Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, uzyskując dyplom magistra biologii w 1997 r. W tym samym roku rozpoczęła pracę w Zakładzie Neurochemii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN na stanowisku asystenta. Stopień naukowy doktora nauk medycznych uzyskała w 2004 r. na podstawie rozprawy pt: "Neuroprotektoryjne działanie dantrolenu w modelowej asfiksji okołoporodowej w mózgu noworodków szczura", wyróżnionej przez Radę Naukową IMDiK PAN. W latach 2006-2014 dr Makarewicz była zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Neurochemii IMDiK PAN a następnie jako specjalista badawczo-techniczny. W latach 2013-2016 zajmowała stanowisko zastępcy Dyrektora ds. Operacyjnych w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje 15 prac oryginalnych opublikowanych w anglojęzycznych czasopismach indeksowanych w bazie ISI Web of Science. Sumaryczny współczynnik oddziaływania tych prac wynosi 31,853, liczba cytowań 139, a Indeks Hirscha wynosi 8 (według WOS). W dorobku znajduje się również autorstwo/współautorstwo 45 komunikatów zjazdowych, z których 31 było prezentowanych na zjazdach międzynarodowych. Dr Makarewicz jest ponadto współautorem patentu krajowego „Sposób ochrony i leczenia tkanek mózgu przed skutkami niedotlenienia i niedokrwienia u ssaka” udzielonego przez Urząd Patentowy w 2012 roku.

Zdaniem Prof. Antkiewicz-Michaluk „... ten dorobek naukowy oceniany ilością oryginalnych publikacji nie jest szczególnie bogaty, jakkolwiek na uwagę zasługuje fakt konsekwentnej kontynuacji prowadzonych badań.”

Natomiast według Prof. Płaźnika: „Należy określić te parametry jako wystarczające do stwierdzenia istotnego zaangażowania habilitantki w pracę naukową. Należy także podkreślić, że

te parametry bądź dorównują bądź nawet przekraczają wewnętrzne kryteria stosowane przez Uniwersytety Medyczne oraz Instytuty naukowe w postępowaniu habilitacyjnym.”

W opinii Pana Prof. całość dorobku naukowego Habilitantki jest zwarta i „wskazuje na jej nieustające zainteresowanie i skoncentrowanie pracy naukowej nad różnymi aspektami patofizjologicznymi i farmakologicznymi odgrywającymi istotną rolę w procesach neurodegeneracji, związanej głównie z niedokrwieniem – niedotlenieniem mózgu. Oceniając wartość tego dorobku naukowego, Pan Prof. pisze: „Można śmiało powiedzieć, że dr Makarewicz jest jedną w wybitniejszych badaczy procesów neurodegeneracji wywołanej niedokrwieniem nie tylko w Polsce ale także na arenie międzynarodowej”.

Pani Dr hab. Pałucha-Poniewiera, w ocenie dorobku naukowego, zwraca szczególną uwagę na fakt dużego zaangażowania dr Doroty Makarewicz w realizację wielu projektów badawczych, bądź to w charakterze kierownika, bądź głównego wykonawcy/wykonawcy, podkreślając zdolności „skutecznego zdobywania środków na realizację badań”. Habilitantka kierowała 2 grantami naukowymi i uczestniczyła w realizacji ośmiu innych projektów. Ukończyła również studia podyplomowe w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie (2012 r.) i w Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie (2013 r.) w zakresie zarządzania projektami badawczymi oraz w zakresie komercjalizacji wyników badań. Uczestniczyła ponadto w licznych szkoleniach i warsztatach z zakresu 7 Programu Ramowego oraz Programu Horizon 2020 organizowanych przez Krajowy Punkt Kontaktowy Programów Badawczych Unii Europejskiej.

Pani Dr hab. uważa też, że: „Istotnym elementem kariery naukowej Pani dr Doroty Makarewicz były staże i stypendia naukowe w ośrodkach uniwersyteckich w Szwecji (Uniwersytet w Goeteborgu, trzykrotnie), w USA (Uniwersytet Michigan, Ann Arbor) oraz w Rosji (Instytut Badań Mózgu Rosyjskiej Akademii Nauk), podczas których habilitantka miała okazję zdobyć wiedzę i umiejętności pozwalające na istotne rozszerzenie warsztatu metodycznego.”

OCENA CYKLU PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitowanego są wyniki badań, wchodzące w skład zwanego tematycznie i metodologicznie cyklu pięciu oryginalnych prac opublikowanych w latach 2006 -2015, w których Habilitantka była wiodącym autorem. Wszystkie prace ukazały się

w czasopismach z listy filadelfijskiej, a łączny współczynnik oddziaływania tych czasopism wynosi 9,895 (100 pkt MNiSW).

Publikacje składające się na osiągnięcie naukowe, opatrzone komentarzem Autorki, przedstawiono w formie opracowania zatytułowanego „Nowe perspektywy wykorzystania neuroprotekcynnego potencjału ligandów receptorów glutaminianergicznych do leczenia i zapobiegania skutkom niedotlenienia mózgu u noworodków szczura”.

W badaniach Habilitantki można wyodrębnić dwa główne nurty: i) zbadanie własności neuroprotekcynnych ligandów receptorów metabotropowych dla glutaminianu (mGluRs) oraz ii) zbadanie zjawiska farmakologicznej tolerancji ischemicznej (z wykorzystaniem antagonistów receptora NMDA) jako strategii zapobiegania uszkodzeniom mózgu w modelu asfiksji okołoporodowej u szczurów.

Habilitantka wykazała, że spośród wybranych do badań związków, działanie neuroprotekcynne w warunkach eksperymentu wykazywał nieselektywny agonista receptorów mGlu - ABHxD-1 oraz antagonistę receptorów mGlu1 - związek EMQMCM. Wybiórczą neuroprotekcję, tylko w modelu odwracalnej ischemii przodomózgowia u dorosłych myszokoczków, uzyskano dla MPEP - antagonisty receptorów typu mGlu5. Natomiast zastosowanie substancji modulujących receptory z grupy I (mGlu5), zarówno pozytywnie (ADX47273) jak i negatywnie (fenobam), nie wykazało protekcynnego efektu. Wyniki wskazują na istotny udział glutaminianergicznych receptorów metabotropowych w mechanizmach poniedokrwiennego uszkodzenia mózgu. Działanie neuroprotekcynne jest najprawdopodobniej związane z aktywacją receptorów mGlu należących do grupy II i takie substancje mogą mieć potencjał terapeutyczny, w przeciwieństwie do substancji działających na receptory mGlu5. Należy jednak brać pod uwagę możliwość ich neurotoksycznego działania na rozwijający się mózg.

W tej części wyników Pani Dr hab. Pałucha-Poniewiera poddaje w wątpliwość stwierdzenie Habilitantki o braku charakteru neuroprotekcynnego agonistów mGluR grupy I w szczurzym modelu asfiksji okołoporodowej, zawarte w punkcie pierwszym podsumowania wyników. Według Pani Profesor „*jest to wniosek zbyt daleko idący biorąc pod uwagę fakt, iż w przedstawionych pracach habilitantki nie badano żadnego selektywnego agonisty receptorów I grupy mGlu.*”

Wyniki prac należących do drugiego z nurtów badawczych wskazują, że zastosowanie antagonistów receptora jonotropowego NMDA w modelu *in vitro* z użyciem komórek ziarnistych mózdzku indukuje tolerancję tych komórek na niedotlenienie. Mechanizm obserwowanego działania protekcyjnego polega na hamowaniu zależnego od glutaminianu napływu wapnia do komórek nerwowych przez kanały związane z receptorem NMDA.

Według Recenzentów jest to szczególnie interesująca część badań Habilitantki. Pani Dr hab. Pałucha-Poniewiera podkreśla, że: *„Hipoteza, sugerująca nowy mechanizm neuroprotekcyjnego działania antagonistów receptorów NMDA na mózg, poprzez indukcję tolerancji na ischemię jest hipotezą nową, dotychczas nie badaną in vivo.”*

Podobne stanowisko przedstawia w swojej recenzji Prof. Antkiewicz-Michaluk pisząc, że w badaniach tych *„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.”*

Recenzenci są zgodni co do spójności tematycznej prac wchodzących w skład osiągnięcia, jak również ważności podejmowanego przez Habilitantkę tematu i znaczenia otrzymanych wyników z punktu widzenia ich potencjalnego wykorzystania w dalszych badaniach klinicznych.

Pan Prof. Płaźnik uważa, że *„...recenzowane prace wnoszą nowe i ważne elementy do poznania roli modulacji aktywności układu glutaminianergicznego w czynności fizjologicznej i patologicznej mózgu oraz stanowią oryginalne osiągnięcie naukowe. Nie mam także wątpliwości, że będą stanowiły istotny teoretyczny wkład w przygotowania przyszłych badań klinicznych w tym zakresie.”*

Pani Prof. Antkiewicz-Michaluk ocenia, że: *„...podjęcie tego typu badań jest szczególnie istotne dla lepszego zrozumienia mechanizmów towarzyszących procesom niedokrwiennym mózgu oraz ukazania nowych możliwości farmakoterapii w tych częstych neurologicznych zaburzeniach.”* Wskazuje przede wszystkim na zagadnienie prekondukcjonowania ischemicznego z użyciem antagonistów receptorów NMDA jako szczególnie *„nowatorskie i ważne z punktu widzenia klinicznego”*.

W recenzjach podkreślono dodatkowo staranne przygotowanie i wysoki poziom naukowy autoreferatu. Według Dr hab. Pałucha-Poniewieri: *„Omówienie prac będących przedmiotem osiągnięcia naukowego świadczy o umiejętności krytycznej analizy wyników wraz z*

przedstawieniem jasnej oceny ewentualnej przydatności terapeutycznej badanych substancji oraz o swobodzie analizy własnych badań w kontekście danych literaturowych”.

Również Prof. Antkiewicz-Michaluk wysoko ocenia całość dokumentu i „... 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”.

Obie Panie Recenzentki zwracają jednakże uwagę na brak pracy pogładowej w dorobku Habilitantki, która byłaby doskonałym podsumowaniem prowadzonych przez wiele lat badań.

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I ORGANIZACYJNA

Zarówno Prof. Antkiewicz-Michaluk jak i Dr hab. Pałucha-Poniewiera bardzo pozytywnie oceniają działalność organizacyjną dr Makarewicz jak również jej działania na polu popularyzacji nauki.

Podejmowane przez Habilitantkę różne formy współpracy z firmami farmaceutycznymi, pozwalają w opinii Dr hab. Pałucha-Poniewiery „na wykorzystanie wiedzy i kompetencji zdobytych w *IMDiK PAN*”. Natomiast praca w charakterze pisarza medycznego przygotowującego dokumentację medyczną do badań klinicznych w firmie MTZ Clinical Research w 2009 r., jak również praca w firmie Adamed Sp. z o.o. na stanowisku Specjalisty ds. badań klinicznych w latach 2012-2013, pozwoliła na „poszerzenie doświadczenia naukowego oraz umiejętności menadżerskich i organizacyjnych”.

Dr Makarewicz była również zaangażowana w organizację dwóch międzynarodowych konferencji naukowych: Heart of Europe – Zebrafish Meeting w roku 2014 oraz International Fishmed Conference on Zebrafish Research w roku 2016. Działała również w Stowarzyszeniu Neuropatologów Polskich jako członek Komisji Rewizyjnej w latach 2011-2014 a od 2015 roku jest członkiem Zespołu ds. zapewnienia dobrostanu zwierząt w Międzynarodowym Instytucie Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie.

Pani Dr hab. podkreśla również, że: „Pracy naukowej dr Doroty Makarewicz towarzyszyła działalność polegająca na szeroko pojętej popularyzacji nauki. Świadczy o tym zaangażowanie w przygotowanie i realizację autorskiego programu edukacyjnego dla lekarzy w

telewizji TVN MED pt. „Asfiksja okołoporodowa w klinice i laboratorium” oraz aktywność w grupie kreatywnej TVN MED zajmującej się opracowywaniem nowych formatów programów edukacyjnych dla lekarzy”.

Działalność dydaktyczna dr Doroty Makarewicz jest skromna, lecz według Dr hab. Pałucha-Poniewiery „*należy jednak uwzględnić, iż habilitantka nie realizuje swojej pracy naukowej w jednostce uniwersyteckiej i nie jest nauczycielem akademickim, co ogranicza możliwości zaangażowania w pracę dydaktyczną.*”

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

Za osiągnięcia w pracy naukowej dr Dorota Makarewicz została wyróżniona szeregiem nagród m.in.:

- W 2004 r. - nagrodą dla młodych badaczy z Polski za osiągnięcie w dziedzinie neuropatologii/neurobiologii przyznaną przez "The Henryk and Krystyna Wiśniewski Foundation"
- W 1999 r. - Stypendium Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego i Fundacji Bankowej im. L. Kronenberga dla młodych neurobiologów.
- W 2004 r. nagrodą naukową dyrektora IMDiK PAN za wyróżnioną pracę doktorską
- W 2008 r. nagrodą naukową dyrektora IMDiK PAN za współautorstwo publikacji o wysokim IF.
- W 2007 r. nagrodą główną za najlepsze doniesienie zjazdowe podczas XVI Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego we Wrocławiu.

WNIOSEK KOŃCOWY

Podsumowując całokształt działalności naukowej dr n. med. Doroty Makarewicz Prof. Antkiewicz-Michaluk podkreśla naukową i poznawczą wartość dorobku publikacyjnego Habilitantki, choć w Jej opinii nie jest on pokaźny. Pani Profesor konkluduje: „*Po zapoznaniu się z całością przedstawionych materiałów pozytywnie oceniam zarówno osiągnięcia jak i dorobek naukowy ze szczególnym podkreśleniem jej organizacyjnej kreatywności.*”

Również Dr hab. Pałucha-Poniewiera pozytywnie ocenia „*...wartość naukową badań prowadzonych przez Panią dr Dorotę Makarewicz, ze szczególnym uwzględnieniem prac*

wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, Jej dorobek naukowy i organizacyjny, aktywny udział w stażach i konferencjach naukowych, nagrody i wyróżnienia za pracę naukową oraz umiejętność pozyskiwania funduszy na realizację badań...”.

Z kolei Prof. Płaźnik zaznacza w podsumowaniu: „... że zarówno osiągnięcie naukowe, pozostała działalność naukowa, parametry naukometryczne oraz inne działalności związane z uprawianiem i upowszechnianiem nauki w pełni uprawniają..., do końcowego wniosku o dopuszczeniu dr n. med. Doroty Makarewicz do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego”.

We wnioskach końcowych wszyscy Recenzenci, zgodni co do pozytywnej oceny dotychczasowych osiągnięć Habilitantki, wnioskują o dopuszczenie Jej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Po zapoznaniu się z otrzymaną dokumentacją oraz opiniami recenzentów członkowie Komisji Habilitacyjnej jednogłośnie uznali, że dr Dorota Makarewicz spełnia warunek określony w ustawie o stopniach i tytułach naukowych, jakim jest pozytywna ocena jej dotychczasowego dorobku naukowego i przedłożonego do recenzji cyklu publikacji.

Członkowie Komisji Habilitacyjnej przedstawiają podjętą w głosowaniu jawnym uchwałę o skierowaniu do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie wniosku o nadanie dr Dorocie Makarewicz stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Warszawa, dnia 20 grudnia 2016r.

Przewodniczący Komisji

Prof. dr hab. med. Andrzej Friedman

.....


Sekretarz Komisji

Dr hab. n. med. Lidia Strużyńska

.....
