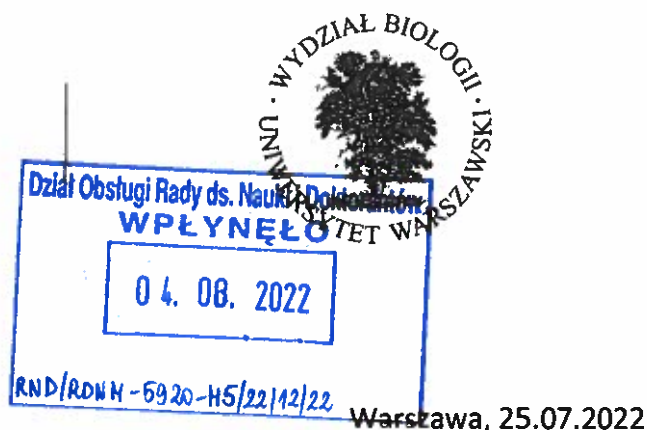




UNIwersytet
Warszawski

Wydział Biologii
Instytut Mikrobiologii
Zakład Genetyki Bakterii
prof. dr hab. Dariusz Bartosik



Opinia na temat osiągnięcia naukowego pt. „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii”, aktywności naukowej oraz działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda, zatrudnionej na stanowisku adiunkta w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Podstawą do przygotowania opinii była dokumentacja dostarczona przez prof. dr. hab. n. med. Hannę Szajewską, Przewodniczącą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dokumentacja zawierała wymagane załączniki, w tym autoreferat Habilitantki, wykaz jej osiągnięć naukowych, analizę bibliometryczną dorobku naukowego oraz artykuły stanowiące wskazane osiągnięcie naukowe.

Sylwetka Kandydatki

Pani Anna Henriques dos Santos de Sepulveda (wcześniej Anna Grabowska) jest absolwentką Uniwersytetu Warszawskiego (UW). Ukończyła studia magisterskie z zakresu dwóch dyscyplin (z różnych dziedzin naukowych) – biologii (specjalizacja – Biologia Molekularna) (2005) i psychologii (specjalizacja – Psychofizjologia) (2008), odpowiednio, na Wydziałach Biologii i Psychologii UW. W 2005 roku, Pani Henriques dos Santos de Sepulveda rozpoczęła studia doktoranckie w ramach indywidualnego programu Studium Medycyny Molekularnej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, realizując swój projekt doktorancki na Wydziale Biologii UW, pod opieką promotorską prof. Elżbiety Katarzyny Jagusztyn-Krynickiej. W tym okresie, dzięki uzyskaniu stypendium FEMS, odbyła trzymiesięczny staż naukowy na Uniwersytecie de la Mediterranee w Marsylii (Francja). Po obronie rozprawy doktorskiej (2010), która dotyczyła molekularnych aspektów funkcjonowania szlaku utleniania białek Dsb bakterii patogennej *Campylobacter jejuni*, dr Henriques dos Santos de Sepulveda podjęła na krótko pracę w Narodowym Instytucie Leków, a następnie odbyła dwa długoterminowe podoktorskie staże naukowe – w Instytucie Farmakologii i Biologii Molekularnej w Tuluzie (Francja; 2011-2015) oraz w Londyńskiej Szkole Higieny i Medycyny Tropikalnej w Londynie (Wielka Brytania; 2015-2019). Uczestniczyła wówczas w realizacji projektów, które skierowały jej zainteresowania naukowe w kierunku mykobakterii i doprowadziły do powstania cyklu prac, stanowiącego podstawę ocenianego osiągnięcia naukowego. Po powrocie do kraju, dr A. Henriques dos Santos de Sepulveda rozpoczęła pracę jako adiunkt w Zakładzie Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie pracuje do dziś.

Ocena osiągnięcia

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda, pt. „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii”, stanowi cykl czterech artykułów naukowych (w tym 3 prac badawczych) opublikowanych w latach 2018-2021. Prace te ukazały się w czasopismach: *Frontiers in Microbiology*, *Nucleic Acids Research* (praca pogładowa), *ACS Chemical Biology* i *Toxins*, o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF) 26,433 (340 pkt w punktacji MEiN):

- 1) Grabowska AD, Andreu N, Cortes T. 2021. Translation of a leaderless reporter is robust during exponential growth and well sustained during stress conditions in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*. 12:1-14.
- 2) Sawyer E, Grabowska AD, Cortes T. 2018. Translational regulation in mycobacteria and its implications for pathogenicity. *Nucleic Acids Research*. 46:6950-6961.
- 3) Grabowska AD, Brison Y, Maveyraud L, Gavalda S, Faille A, Nahoum V, Bon C, Guilhot C, Pedelacq J, Chalut C, Mourey L. 2020. Molecular basis for extender unit specificity of mycobacterial polyketide synthases. *ACS Chemical Biology*. 15:3206-3216.
- 4) Ariyachaokun K, Grabowska AD, Gutierrez C, Neyrolles O. 2020. Multi-stress induction of the *Mycobacterium tuberculosis* MbcTA bactericidal toxin-antitoxin system. *Toxins*. 12:1-14.

Artykuły te są powiązane tematycznie, a ich myślą przewodnią są prątki *Mycobacterium tuberculosis* – ich procesy metaboliczne, które mogą mieć wpływ na wirulencję wobec człowieka. Wybór tej tematyki badawczej jest nieustająco bardzo aktualny, dotyczy bowiem mikroorganizmu będącego czynnikiem etiologicznym gruźlicy, która pozostaje jedną z najgroźniejszych chorób zakaźnych. Bakteria ta często wymyka się stosowanym terapiom, a rozprzestrzenianie się form lekoopornych powoduje, że zagrożenie gruźlicą wciąż wzrasta. Poznanie molekularnych aspektów funkcjonowania *M. tuberculosis* ma więc bardzo istotne walory poznawcze i praktyczne, może bowiem doprowadzić do wskazania nowych celów komórkowych dla terapii antybakteryjnych. Prace te poruszają trzy wątki tematyczne, dotyczące molekularnego podłoża mechanizmów translacji (prace nr 1 i 2), badania specyficzności syntaz poliketydów (praca nr 3) oraz funkcjonowania charakterystycznego dla prątków systemu toksyna-antytoksyna (praca nr 4).

Praca nr 1 dotyczy ciekawego zjawiska jakim jest translacja zachodząca w komórkach prątków na matrycy niekanonicznych, bezliderowych transkryptów, tj. niezawierających regionu 5'-UTR z sekwencją Shine-Dalgarno. Wcześniejsze badania dowiodły bardzo dużej częstości tego zjawiska w komórkach *M. tuberculosis* (25% ogólnej puli mRNA tych bakterii stanowią transkrypty bezliderowe), niespotykanej w innych analizowanych wcześniej pod tym kątem bakteryjnych patogenach. Stąd w pełni zasadne było postawienie hipotezy, że regulacja na poziomie inicjacji translacji oraz wydajna „bezliderowa” translacja mogą mieć istotne znaczenie również w procesie bakteryjnej patogenezy. Aby uzyskać więcej danych na ten temat, przeprowadzono badania mające na celu porównanie efektywności translacji dwóch typów transkryptów genu reporterowego lucyferazy, kanonicznego i bezliderowego, podczas wzrostu prątków w warunkach stresowych, charakterystycznych dla przebiegu infekcji. W badaniach tych wykorzystano odpowiednio skonstruowane układy genetyczne (zawierające elementy regulatorowe dwóch homologicznych genów prątków – *desA1/A2*) oraz niosące je szczepy reporterowe, które testowano w układach *in vitro* (w różnych fazach wzrostu

bakterii, w warunkach głodu i w obecności reaktywnych form tlenu) oraz *in vivo* (podczas infekcji makrofagów). Badania te dowiodły, że czynniki stresowe w mniejszym stopniu wpływają na ograniczenie translacji zachodzącej na matrycy bezliderowego transkryptu, co, odnosząc do wyników badań *in vivo*, może mieć szczególne znaczenie podczas wczesnych etapów infekcji makrofagów. Obserwacje te otwierają pole do dalszych badań – tym bardziej, że w opublikowanej pracy zawarto gotowe wytyczne do konstrukcji szczepów reporterowych, pozwalających na testowanie, w analogiczny sposób, wybranych transkryptów naturalnych genów prątków gruźlicy.

Praca nr 2, o charakterze poglądowym, stanowi wnikliwe opracowanie tematyki dotyczącej mechanizmów i regulacji procesu translacji w komórkach *M. tuberculosis*. Dzięki zestawieniu dostępnych informacji oraz odniesieniu ich do lepiej poznanej pod tym względem bakterii *Escherichia coli*, autorom udało się przedstawić całościowo złożony obraz procesów regulacyjnych, wskazując jednocześnie na pewne różnice w strukturze i funkcjonowaniu maszynerii translacyjnej obu bakterii. Szczególne miejsce w pracy zajmują analizy: (a) struktury rybosomów mykobakterii, (b) wspomnianego wcześniej zjawiska translacji bezliderowych transkryptów, oraz (c) wpływu czynników środowiskowych na regulację procesu translacji, ze szczególnym uwzględnieniem warunków stresowych towarzyszących infekcji człowieka. Dobrze opracowano również analizy porównawcze systemów toksyna-antytoksyna występujących w genomach *E. coli* i *M. tuberculosis*, które zasługują na szczególną uwagę, m.in. ze względu na ich udział w generowaniu komórek przetrwałych, utrudniających leczenie infekcji bakteryjnych. Podsumowując, wysoko oceniam wartość merytoryczną tej pracy. Stanowi ona w pełni oryginalne, dobrze przemyślane opracowanie, przedstawiające autorskie spojrzenie na poruszaną tematykę, z elementami dyskusji oraz ciekawymi konkluzjami, również na temat możliwości praktycznego wykorzystania wiedzy z tego zakresu.

Badania przedstawione w **pracy nr 3** dotyczą odrębnego zagadnienia – biogenezy poliketydów, tj. grupy metabolitów wtórnych o zróżnicowanej strukturze, będących istotną składową osłon komórkowych prątków gruźlicy. Zasadniczym celem tych badań było scharakteryzowanie na poziomie molekularnym wielopodjednostkowych enzymów odpowiadających za syntezę tych związków – syntaz poliketydów (PKS), a w szczególności ich domen acylotransferazy, pełniących główną rolę przy selekcji substratu włączanego do łańcucha poliketydowego. W pracy tej rozwiązano struktury krystalograficzne domen trzech syntaz, a dla jednej z nich ustalono eksperymentalnie reszty aminokwasowe decydujące o specyficzności substratowej enzymu. Wyniki tych badań mają też szersze implikacje – dają podstawy do ukierunkowanej inżynierii syntaz poliketydów i produkcji nowych typów związków, a dzięki poznaniu struktury kluczowej domeny tych enzymów – opracowania ich inhibitorów, których zastosowanie mogłoby upośledzać strukturę osłon komórkowych prątków, a tym samym prowadzić do zwiększenia ich przepuszczalności dla stosowanych terapeutyków.

Ostatnia z omawianych prac (**nr 4**) opisuje analizę systemu toksyna-antytoksyna MbcTA *M. tuberculosis*. Identyfikację i charakterystykę tego systemu przedstawiono we wcześniej opublikowanej pracy, nie włączonej do ocenianego osiągnięcia. Co istotne, toksyna tego systemu, przy braku antytoksyny, wywiera efekt bakteriobójczy na komórki *M. tuberculosis*, co stwarza możliwość wykorzystania tego locus jako celu w terapiach antybakteryjnych, prowadzących do

wybiórczej nadekspresji genu toksyny. Z tą myślą przeprowadzono dalszą charakterystykę MbcTA, która pozwoliła na: (a) określenie zdolności autoregulacyjnych tego systemu, (b) identyfikację sekwencji kluczowych dla ekspresji i regulacji ekspresji genów TA, oraz (c) zbadanie wpływu czynników środowiskowych na aktywność promotora tego systemu. Co ważne, skonstruowany układ reporterowy (mogący także znaleźć szersze zastosowanie w innych badaniach mykobakterii) testowano również *in vivo*, stosując model infekcyjny myszy i makrofagów. Niewątpliwie praca ta stanowi istotne rozwinięcie tematyki dotyczącej systemów TA *M. tuberculosis*, które wyjątkowo licznie występują w genomach tej bakterii, a ich biologiczna rola nie została w pełni poznana.

Wszystkie prace włączone do ocenianego osiągnięcia są wieloautorskie. Dr Anna Henriques dos Santos de Sepulveda występuje w nich pod panieńskim nazwiskiem Anna D. Grabowska, chociaż drugie imię nie zostało uwzględnione w złożonym wniosku habilitacyjnym. Habilitantka odegrała istotną bądź kluczową rolę w powstaniu tych prac, o czym można wnioskować na podstawie (a) wyróżnionej pozycji Habilitantki wśród współautorów (w 3 pracach jest ona pierwszym autorem, w tym w dwóch równorzędnym pierwszym), (b) zapewnieniu finansowania badań ze środków własnego grantu badawczego (praca nr 4) oraz (c) sprecyzowanych w Autoreferacie zadań związanych z powstaniem i opublikowaniem poszczególnych prac, polegających m.in. na współtworzeniu koncepcji badań, wykonaniu części eksperymentów, analizie danych i pisaniu manuskryptów. W przypadku prac nr 1 i 4 znajduje to poparcie w opublikowanych deklaracjach zawartych w sekcji „*Author contribution*”, nie zamieszczono jednak w dokumentacji stosownych oświadczeń innych współautorów. Uważam, że przytoczone wyżej argumenty w pełni uprawniają Habilitantkę do wskazania tych prac jako autorskiego osiągnięcia naukowego.

W mojej opinii, wyniki opublikowanych badań wnoszą elementy nowości naukowej do ogólnej wiedzy na temat molekularnego podłoża regulacji i przebiegu istotnych procesów metabolicznych mykobakterii. Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną przedstawionego osiągnięcia oraz wkład jaki włożyła Habilitantka w jego powstanie, uważam, że może ono stanowić podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena innej aktywności naukowej

Dotychczasowy dorobek naukowy dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda obejmuje współautorstwo 11 prac oryginalnych, 7 przeglądowych (z których 5 ukazało się przed uzyskaniem stopnia doktora), 1 listu do redakcji, a także prezentację wyników na konferencjach naukowych, w tym liczne wystąpienia ustne. Odliczając artykuły stanowiące oceniane osiągnięcie, Habilitantka opublikowała po 2010 r. łącznie 8 prac oryginalnych, z których 2 są powiązane z tematyką rozprawy doktorskiej, a pozostałe powstały jako efekt współpracy z różnymi grupami badawczymi. Podana we Wniosku łączna wartość współczynnika IF czasopism, w których opublikowano te prace wynosi 69,5, sumaryczna punktacja MNiSW – 970, a indeks Hirscha ma wartość 8 (wg Web of Science). Całkowita liczba cytacji wynosi 196 – są to wartości zadowalające, które świadczą o zainteresowaniu innych badaczy wynikami opublikowanych badań.

Habilitantka prowadziła badania o dość zróżnicowanej tematyce, dotyczącej: (a) analizy mechanizmów wirulencji wybranych bakterii patogennych (prątków gruźlicy i pałeczek jelitowych

Campylobacter jejuni), (b) podstaw antybiotykooporności oraz (b) etiologii schorzenia określanego jako zespół chronicznego zmęczenia (CSF).

Prace prowadzone na modelu *M. tuberculosis* doprowadziły do identyfikacji wspomnianego wcześniej chromosomowego *locus* MbcTA, kodującego toksynę i antytoksynę. Zademonstrowano bakteriobójcze działanie toksyny tego systemu oraz określono jej cel komórkowy. Okazało się, że białko to ma unikatowe właściwości, jest to bowiem jedyna poznana dotąd toksyna systemów TA, której efekt letalny przejawia się poprzez fosforylację NAD⁺. Wyniki tych badań, obejmujące również analizę struktury krystalograficznej kompleksu toksyny i antytoksyny, przedstawiono w pracy opublikowanej w 2019 r. w uznanym czasopiśmie *Molecular Cell* (IF 15,548).

Inny wątek tematyczny dotyczy analizy mechanizmów wirulencji pałeczki jelitowej *C. jejuni*. Badania te były ukierunkowane na: (a) poznanie mechanizmów regulujących produkcję pęcherzyków zewnątrzkomórkowych OMV (struktur odpowiadających m.in. za transport licznych czynników wirulencji) oraz (b) analizę komponentów szlaku *dsb*, który odpowiada za powstawanie wiązań disiarczkowych pomiędzy grupami tiolowymi reszt cysteinowych, determinujących odpowiednią konformację wielu białek, również tych odpowiadających za proces patogenezy. Wyniki tych badań zostały przedstawione w trzech artykułach oryginalnych, a ich głównym osiągnięciem było: (a) odkrycie mechanizmu wpływającego na biogenezę OMV w odpowiedzi na sygnały pochodzące z układu pokarmowego zainfekowanego organizmu, które regulują ekspresję genów szlaku MLA (utrzymania asymetrii lipidowej) (*Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*; 2019), (b) dokonanie funkcjonalnej i filogenetycznej charakterystyki dwóch homologicznych oksydoreduktaz tiolowych DsbA kodowanych w komórkach *C. jejuni* (*PLoS ONE*; 2014), a także (c) określenie organizacji transkrypcyjnej genów *dsb* oraz zdefiniowanie czynników środowiskowych i komórkowych wpływających na ekspresję tych genów (*BMC Microbiology*; 2011).

Podczas stażu naukowego w Narodowym Instytucie Leków (2010) Habilitantka uczestniczyła, jako wykonawca, w realizacji międzynarodowego projektu MOSAR (*Mastering hOSpital Acquired Resistance*), którego celem była charakterystyka β -laktamaz o szerokim spektrum działania (ESBL), wytwarzanych przez izolaty kliniczne bakterii pochodzące z polskich szpitali. Tego typu przekrojowe badania, mające na celu monitorowanie występowania różnych wariantów determinant oporności, przynoszą ważne informacje zarówno dla klinicystów, jak i biologów badających zjawisko transferu tych determinant między różnymi populacjami bakterii. Efektem tych badań była m.in. identyfikacja dwóch nowych wariantów ESBL występujących w szczepach *E. coli* oraz wskazanie ich nośników genetycznych – modułu transpozycyjnego generowanego przez sekwencję insercyjną *ISEcp1* oraz plazmidów z grupy niezgodności IncF i IncA/C (*PLoS ONE*; 2012). Z kolei kompleksowe badania nad rozpowszechnieniem genów karbapenemaz (z grupy KPC) przyniosły dane świadczące o dużej różnorodności tych determinant, co pozwoliło wnioskować o ich pochodzeniu oraz dynamice ich rozpowszechniania w wyniku horyzontalnego transferu (*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2011).

Ostatni cykl tematyczny opublikowanych prac dotyczy zespołu chronicznego zmęczenia (CSF), schorzenia słabo zbadanego, m.in. ze względu na brak specyficznych markerów pomocnych w jego rozpoznaniu. Badania, w których uczestniczyła Habilitantka, miały na celu wyjaśnienia

etiologii i mechanizmów prowadzących do rozwoju CSF. Ich efektem były: (a) dwie prace oryginalne, opublikowane we *Frontiers in Medicine* (2021) i *Heliyon* (2021), (b) praca przeglądowa (*Frontiers in Pediatrics*; 2020) oraz (c) list do redakcji opublikowany w *Autoimmunity Reviews* (2020). W pracach tych m.in. zebrano, omówiono i porównano wyniki przeprowadzonych wcześniej genomicznych badań asocjacyjnych, a także dokonano analizy dostępnych danych serologicznych osób dotkniętych CSF, w odniesieniu do ich podatność na infekcje wirusowe. Ciekawą myśl zawiera wspomniany list do redakcji, w którym autorzy sugerują możliwość występowania mimikry między antygenami wirusowymi a epitopami białek człowieka, co może stanowić mechanizm prowadzący do rozwoju CSF.

Należy podkreślić, że Habilitantka wniosła istotny bądź wiodący wkład w powstanie każdej z opublikowanych prac, a jej udział, zależnie od pracy, polegał m.in. na projektowaniu badań, opracowaniu metodyki, analizie danych, wykonaniu części eksperymentów oraz udziale w pisaniu manuskryptu. Wszystkie prace są wieloautorskie i powstały w kilku ośrodkach naukowych. Habilitantka jest pierwszym autorem 4 ww. artykułów (w jednym przypadku pierwszym równorzędnym), a w jednym pełni również rolę autora korespondującego.

Badania, w których uczestniczyła Habilitantka w okresie podoktorskim, były finansowane przez różne instytucje, m.in. Europejską Radę Naukową, Europejską Komisję Programu Ramowego oraz dwie organizacje francuskie – Narodową Agencję Nauki i Fundację Nauk Medycznych. Habilitantka była wykonawcą tych projektów, a w jednym przypadku była kierownikiem i głównym wykonawcą – ma więc również doświadczenie w zdobywaniu środków na badania, co powinno przełożyć się również na sukcesy w pozyskiwaniu grantów krajowych (we wniosku nie znajduje informacji o aktywności w tym zakresie od momentu zatrudnienia w WUM).

Podsumowując, pozytywnie oceniam aktywność naukową dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda w okresie po uzyskaniu stopnia doktora. W tym czasie Habilitantka prowadziła badania o zróżnicowanej tematyce (co świadczy o jej szerokich zainteresowaniach naukowych), we współpracy z różnymi grupami badawczymi z kraju i zagranicy, czemu sprzyjały również owocne staże naukowe odbyte we Francji i Wielkiej Brytanii (Habilitantka wykazywała więc istotną aktywność naukową w kilku ośrodkach), podnosiła swoje kompetencje uczestnicząc w kursach, stażach i warsztatach, ponadto cyklicznie publikuje wartościowe prace (oryginalne i pogładowe), ma także doświadczenie w zdobywaniu środków na badania. Uważam, że spełnia Ona pod tym względem wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena działalności dydaktycznej, popularyzatorskiej i organizacyjnej

Dr Anna Henriques dos Santos de Sepulveda na każdym etapie swojej dotychczasowej kariery naukowej angażowała się działalność dydaktyczną, w stopniu adekwatnym do miejsca i formy zatrudnienia. Pierwsze doświadczenia dydaktyczne Habilitantka zdobyła jeszcze podczas studiów doktoranckich na Wydziale Biologii UW. Uczestniczyła wówczas w prowadzeniu zajęć eksperymentalnych z zakresu podstaw bakteryjnej patogenezы, sprawowała również opiekę merytoryczną nad kilkoma magistrantami i licencjatami wykonującymi swoje prace dyplomowe z zakresu genetyki bakterii (2006-2009). Podczas długoterminowych podoktorskich zagranicznych

staży naukowych, mających charakter *stricte* badawczy, działalność dydaktyczna Habilitantki ograniczała się do sprawowania opieki merytorycznej nad studentami – dyplomantami oraz stażystami podnoszącymi swoje kompetencje z zakresu biologii molekularnej i komórkowej (kilkumiesięczne staże studenckie). Stosunkowo niedawno (2019) Habilitantka objęła stanowisko adiunkta na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, angażując się jednocześnie w prowadzenie kilku zajęć kursowych (wykłady, seminaria i ćwiczenia) z zakresu biofizyki, fizjologii i patofizjologii dla studentów Wydziałów Lekarskiego i Nauk o Życiu. Habilitantka w trakcie studiów doktoranckich prowadziła również cyklicznie wykłady i warsztaty popularyzatorskie w ramach kolejnych edycji Warszawskiego Festiwalu Nauki; ma także w dorobku współautorstwo trzech artykułów o charakterze popularnonaukowym. Należy mieć nadzieję na kontynuację tego typu aktywności również podczas zatrudnienia w WUM.

Podsumowując, w mojej opinii Habilitantka wykazywała istotną aktywność dydaktyczną, której oczekujemy od kandydatów na stopień doktora habilitowanego. Zatrudnienie w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z pewnością da jej możliwości dalszego rozwoju kompetencji dydaktycznych. Rekomenduję jednak zwiększenie zaangażowania w działalność popularyzatorską i organizacyjną. Ten ostatni aspekt postrzegam jedynie przez pryzmat organizacji procesu dydaktyki na Uniwersytecie Medycznym.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z dostarczoną mi dokumentacją oraz po wnikliwej analizie przedstawionego osiągnięcia naukowego, całkowitego dorobku naukowego oraz aktywności naukowej dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda, stwierdzam, że w mojej opinii Habilitantka jest dojrzałym badaczem, potrafiącym dostrzec i odpowiednio sformułować problem badawczy (również jego aspekt aplikacyjny, istotny dla rozwoju terapii antybakteryjnych), zaproponować koncepcję badań i przeprowadzić te badania z wykorzystaniem odpowiedniej metodyki, wyciągnąć uprawnione wnioski oraz wprowadzić uzyskane wyniki do międzynarodowego obiegu literatury naukowej. Uważam, że całokształt osiągnięć naukowych i dydaktycznych Kandydatki może stanowić podstawę do nadania jej stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Przedstawiam wniosek Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie dr Annie Henriques dos Santos de Sepulveda stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.





WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY



KATEDRA I ZAKŁAD FIZJOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Warszawa, 22 lipca 2022 r.

Dotyczy: RND/RDNM-5920-H5/22/6/22

Szanowna Pani
prof. dr hab. n. med. Hanna Szajewska
Przewodnicząca
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM

Opinia dotycząca oceny, czy osiągnięcia naukowe Kandydata odpowiadają wymaganiom ustawowym w postępowaniu o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Pani dr n. biol. Anna Henriques dos Santos de Sepulveda ukończyła Międzywydziałowe Indywidualne Studia Matematyczno-Przyrodnicze w ramach Uniwersytetu Warszawskiego i w 2005 r. uzyskała dyplom magistra biologii (Wydział Biologii UW). W 2006 r. zdobyła również dyplom magistra psychologii (Wydział Psychologii UW). W latach 2005-2010 studiowała w ramach Studium Medycyny Molekularnej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, gdzie realizowała projekt doktorski w Zakładzie Genetyki Bakterii przy Wydziale Biologii UW. W 2010 r. obroniła pracę doktorską i uzyskała stopień doktora nauk biologicznych nadany przez Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego na podstawie pracy pt. "Sieć oddziaływań białek szlaku utleniania Dsb w komórkach *Campylobacter jejuni*", promotorem pracy była prof. dr hab. n. biol. E. Katarzyny Jagusztyn-Krynickiej.

Dr n. biol. Anna Henriques dos Santos de Sepulveda w latach 2010-2011 pracowała w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie, następnie odbywała staże podoktorskie w Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Francja (2011-2015), w London School of Hygiene and Tropical Medicine, Wielka Brytania (2015-2019), oraz w 2013 r. jako wizytujący naukowiec na Wydziale Biologii UW. Od 2019 r. pracuje jako adiunkt badawczo-dydaktyczny w Zakładzie Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii WUM. Odbyła też liczne staże i szkolenia w ośrodkach krajowych i zagranicznych (m.in. Université de la Méditerranée, Marsylia, Francja; Europejskie Laboratorium Biologii Molekularnej, Heidelberg, Niemcy). Habilitantka zaangażowana jest też w pracę dydaktyczną (opieka nad magistrantami, prowadzenie zajęć dla studentów kierunku lekarskiego).

Osiągnięcia naukowe przedstawione przez Habilitantkę stanowi cykl 4 powiązanych tematycznie prac, 3 oryginalnych oraz 1 pogładowej, objętych wspólnym tytułem „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii”. Prace z cyklu habilitacyjnego o łącznym IF= 26,433 (340 pkt. MEiN) mają charakter nowatorski. W pracach oryginalnych Habilitantka jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem. Wszystkie prace cyklu opublikowane były w okresie od 2018 do 2021 roku w czasopismach naukowych ujętych w Journal Citation Report.

Dorobek naukowy Habilitantki wg analizy bibliometrycznej z dnia 7 lutego 2022 r. obejmuje 11 prac oryginalnych (wszystkie po doktoracie), 7 prac pogładowych (2 po doktoracie) oraz list do redakcji (IF=9,754, nieuwzględniony w sumarycznym IF). W 6 pracach oryginalnych i 2 pracach pogładowych Habilitantka jest pierwszym autorem. Łączny wskaźnik wpływu wynosi IF=69,500, pkt. MEiN=970, w tym po doktoracie IF=65,930, pkt. MEiN=903. Liczba cytowań i wskaźnik Hirscha wg WoS wynoszą odpowiednio 196 (192 bez autocytowań) i 8, wg bazy Scopus 212 (205 bez autocytowań) i 9.

W mojej opinii osiągnięcia naukowe Kandydatki stanowi istotny wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych i odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (z późn. zm.).

Z wyrazami szacunku,

dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera
Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1B
02-097 Warszawa
www.fizjologia.wum.edu.pl

tel.: +48 22 11 66 113
fizjologia@wum.edu.pl