

Uchwała Komisji Habilitacyjnej

z dnia 13.09.2022 r.

**powołanej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne
wszczętym na wniosek
dr n. biol. Anny Henriques dos Santos de Sepulvedy**

§ 1

Komisja habilitacyjna, powołana przez Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego uchwałą nr 342/2022 z dnia 18.05.2022 r., działając na podstawie art. 221 ust. 10 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.), po zapoznaniu się z recenzjami i dokumentacją wniosku, stwierdza, że aktywność naukowa oraz osiągnięcia naukowe stanowią istotny wkład w rozwój dyscypliny naukowej nauki medyczne i wyraża pozytywną opinię w sprawie nadania **dr n. biol. Annie Henriques dos Santos de Sepulvedzie** stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, uznając spełnienie przesłanek warunkujących nadanie stopnia doktora habilitowanego, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 1-3 wskazanej ustawy.

UZASADNIENIE

Załącznik nr 1 do niniejszej uchwały zawierający uzasadnienie stanowi jej integralną część.

§ 2

Na niniejszą uchwałę nie przysługuje zażalenie. Uchwała wchodzi w życie z dniem jej podjęcia.

W imieniu członków Komisji habilitacyjnej:

Przewodniczący

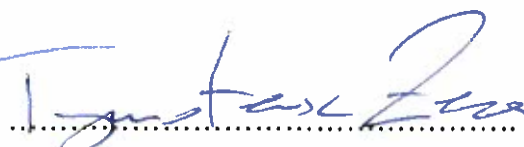
prof. dr hab. n. med. Józef Langfort



.....

Sekretarz

dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera



.....

Załącznik 1 do Uchwały Komisji Habilitacyjnej z dnia 13.09.2022 r.

**UZASADNIENIE UCHWAŁY KOMISJI HABILITACYJNEJ
ZAWIERAJĄCE OPINIĘ ORAZ OCENĘ
DOROBKU NAUKOWEGO, DYDAKTYCZNEGO I ORGANIZACYJNEGO
dr n. biol. Anny Henriques dos Santos de Sepulvedy
z Zakładu Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Komisja Habilitacyjna w składzie:

Przewodniczący: prof. dr hab. n. med. Józef Langfort

Sekretarz: dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera

Recenzenci: prof. dr hab. n. biol. Agnieszka Szalewska-Pałasz

prof. dr hab. n. med. Jacek Wojcierowski

dr hab. n. med. Anna Lass

prof. dr hab. n. biol. Dariusz Bartosik

Członek Komisji: dr hab. n. o zdr. Anna Badowska-Kozakiewicz

po zapoznaniu się z pełną dokumentacją dotyczącą działalności naukowej, dydaktycznej i zawodowej przedstawioną przez dr n. biol. Annę Hendriques dos Santos de Sepulvedę oraz opiniami recenzentów, ustaliła co następuje:

Przebieg pracy zawodowej:

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 Wydziału 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. Katarzyna Jagusztyn-Krynicka.

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. Kandydatka 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 15 magistrantami i 5 licencjatami w trakcie staży naukowych w Polsce i w ośrodkach zagranicznych, prowadzenie zajęć dla studentów kierunku lekarskiego, pielęgniarstwa, ratownictwa, zdrowia publicznego).

Ocena dorobku naukowego:

Główne obszary zainteresowań naukowych dr n. biol. Anny Henriques dos Santos de Sepulvedy obejmują następujące zagadnienia: (1) wirulencja i oporność prątków gruźlicy; (2) wirulencja pałeczek jelitowych *Campylobacter jejuni*; (3) charakterystyka β -laktamaz bakterii gram-ujemnych pochodzących z zakażeń szpitalnych w Europie; (4) etiologia zespołu przewlekłego zmęczenia.

Habilitantka prowadziła badania w ramach szerokiej współpracy z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi: Francis Crick Institute, Londyn, Wielka Brytania; Europejskie Laboratorium Biologii Molekularnej (EMBL), Hamburg, Niemcy; Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Tuluza, Francja; Université de la Méditerranée, Marsylia, Francja; Uniwersytet w Utrechcie, Holandia; Laboratorium Bioinformatyki i Inżynierii Białek, Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej (IIMCB), Warszawa, Polska; Środowiskowe Laboratorium Spektroskopii Mas, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa, Polska.

Kandydatka realizowała swoje badania w ramach projektów finansowanych ze źródeł zewnętrznych, w tym przez European Research Council (wykonawca projektu w latach 2015-2019), francuską Fondation pour la Recherche Medicale (kierownik i główny wykonawca projektu w latach 2013-2015), francuską Agence Nationale de la Recherche (wykonawca projektu w latach 2011-2012), Europejski Zintegrowany Projekt MOSAR ('Mastering hOSpital Acquired Resistance') koordynowany przez francuski Inserm i wspierany przez Europejską Komisję Szóstego Programu Ramowego (wykonawca projektu w latach 2010-2011), oraz przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant doktorski w latach 2006-2010 i projekt badawczy) i wewnętrzny grant Uniwersytetu Warszawskiego (2008 r.).

Analiza bibliometryczna

Dorobek naukowy dr n. biol. Anny Henriques dos Santos de Sepulvedy, wg analizy bibliometrycznej z dnia 7 lutego 2022 r. przygotowanej przez Bibliotekę Uczelnianą Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, obejmuje 11 prac oryginalnych (wszystkie opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora), 7 prac poglądowych (2 po doktoracie) oraz 1 list do redakcji czasopisma (o IF=9,754, wartość nieuwzględniona w sumarycznym IF). W 6 pracach oryginalnych i 2 pracach poglądowych Habilitantka jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem. Łączny wskaźnik wpływu wszystkich prac wynosi IF=73,070, punktacja MEiN=1034, w tym po doktoracie IF=69,500, punktacja MEiN=970, co uwzględnia również punktację za cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe. Liczba cytowań wg bazy WoS wynosi 196 (192 bez autocytowań) i indeks Hirscha = 8. Wg bazy Scopus liczba cytowań wynosi 212 (205 bez autocytowań) oraz indeks Hirscha = 9.

Punktacja publikacji

	PRZED DOKTOREM		PO DOKTORACIE	
	IF	MEiN	IF	MEiN
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	--	--	54,935	860
Opisy przypadków	--	--	--	--
Prace poglądowe	3,570	64	14,565	110
RAZEM	3,570	64	69,500	970

Ocena cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe:

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne, wskazanym przez dr n. biol. Annę Henriques dos Santos de Sepulvedę jest cykl 4 powiązanych tematycznie prac, 3 oryginalnych oraz 1 poglądowej, objętych wspólnym tytułem „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii”. Prace z cyklu habilitacyjnego mają łączny IF= 26,433 i 340 pkt. MEiN. W pracach oryginalnych Habilitantka jest pierwszym lub równorzędnym pierwszym autorem, w pracy poglądowej jest autorem drugim. Wszystkie prace cyklu opublikowane były w języku angielskim w okresie od 2018 do 2021 roku w czasopismach naukowych ujętych w Journal Citation Report i wszystkie zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych przez Kandydatkę.

Do cyklu publikacji zaliczają się następujące prace:

1. **Grabowska AD**, Andreu N, Cortes T. Translation of a Leaderless Reporter Is Robust During Exponential Growth and Well Sustained During Stress Conditions in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12(746320):1-14.

IF = 5,640, pkt. MEiN = 100

2. Sawyer E, **Grabowska AD**, Cortes T. Translational regulation in mycobacteria and its implications for pathogenicity. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(14):6950-6961.

IF = 11,147, pkt. MEiN = 40

3. **Grabowska AD**, Brison Y, Maveyraud L, Gavalda S, Faille A, Nahoum V, Bon C, Guilhot C, Pedelacq J, Chalut C, Mourey L. Molecular Basis for Extender Unit Specificity of Mycobacterial Polyketide Synthases. *ACS Chemical Biology*. 2020;15(12):3206-3216.

IF = 5,100, pkt. MEiN = 100

4. Ariyachaokun K, **Grabowska A (równorzędny pierwszy autor)**, Gutierrez C, Neyrolles O. Multi-Stress Induction of the *Mycobacterium tuberculosis* MbcTA Bactericidal Toxin-Antitoxin System. *Toxins*. 2020;12(5):1-14.

IF = 4,546, pkt. MEiN = 100

Podstawowym celem przedstawionego cyklu publikacji było scharakteryzowanie procesów metabolicznych prątków gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis* warunkujących skuteczną wirulencję wobec człowieka.

W oparciu o wyniki swoich badań, Habilitantka:

- 1) wykazała, że bezliderowa translacja stanowi korzystną adaptację *M. tuberculosis* w porównaniu do translacji kanonicznej, zwłaszcza w czasie zmieniających się warunków panujących podczas infekcji,
- 2) opisała trzy nowe struktury krystaliczne domeny acylotransferazy wchodzącej w skład mykobakteryjnych syntaz poliketydów (PKS) – wielojednostkowych enzymów warunkujących powstawanie osłonki bakteryjnej i wirulencję *M. tuberculosis*,
- 3) zidentyfikowała reszty aminokwasowe determinujące specyficzność domeny acylotransferazy względem podjednostek substratu,
- 4) zbadała układ toksyna-antytoksyna typu II MbcTA *M. tuberculosis* i scharakteryzowała zjawisko autoregulacji ekspresji tego układu w rozmaitych warunkach stresowych odpowiadających infekcji organizmu ludzkiego,
- 5) scharakteryzowała trzy różne powyższe mechanizmy odporności i wirulencji *M. tuberculosis*, które mogą być potencjalnym celem ukierunkowanej terapii zakażenia prątkami gruźlicy.

Wszyscy recenzenci pozytywnie ocenili osiągnięcie naukowe dr n. biol. Anny Henriques dos Santos de Sepulvedy.

Prof. dr hab. n. biol. Agnieszka Szalewska-Pałasz w swojej recenzji oceniła, że: „Badania przedstawione w czterech publikacjach, stanowiących osiągnięcie naukowe, wnoszą bardzo istotne informacje dla zrozumienia procesów metabolicznych i mechanizmów molekularnych regulujących procesy życiowe u *Mycobacterium tuberculosis*, co ma także znaczenie dla opracowania potencjalnych przyszłych terapii zakażeń tym patogenem” oraz że „(...) prace przedstawione jako osiągnięcie naukowe stanowią znaczący wkład w dziedzinę wiedzy reprezentowaną przez Kandydatkę, zatem spełnione zostaje w ten sposób wymaganie ustawowe stawiane kandydatom

do stopnia naukowego doktora habilitowanego”. Następnie prof. dr hab. Agnieszka Szalewska-Pałasz oceniła „(...) iż Pani dr Anna Henriques dos Santos de Sepulveda rozwija nowe kierunki badawcze, nawiązuje współprace, jest w stanie poprowadzić niezależne nurty w badaniach naukowych. Wszystko to świadczy, iż Kandydatka jest samodzielnym pracownikiem o szerokich zainteresowaniach i wysokiej aktywności naukowej”. W podsumowaniu swojej recenzji prof. dr hab. Agnieszka Szalewska-Pałasz stwierdziła, że „mogę stwierdzić, iż przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii”, oraz całokształt dorobku naukowego, osiągnięć dydaktycznych i popularyzatorskich spełnia kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określone w ustawie z 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Wojcierowski zaznaczył, że: „Na szczególne podkreślenie zasługuje waga podjętego tematu badań. Gruźlica nadal pozostaje jedną z najgroźniejszych chorób zakaźnych”, a „Wszystkie publikacje cyklu poświęcone były unikalnym cechom metabolizmu *Mycobacterium tuberculosis*, zwłaszcza tym, które stwarzają szanse na zastosowanie w terapii, zwłaszcza w stanie zakażenia uśpionego. Badania dotyczyły głównie typowej dla *Mycobacterium tuberculosis* translacji bezliderowej, syntezy poliketydów, składników komórkowych błon bakterii i jednej z licznych, specyficznych dla mykobakterii par endogenna toksyna MbcT - endogenna antytoksyna MbcA. Równie interesujące były osiągnięcia metodologiczne - tworzenie systemów reporterowych ekspresji białek, konstrukcja plazmidów jak i metody hodowli i zakażanie płucnych makrofagów człowieka i myszy”. W podsumowaniu swojej recenzji prof. dr hab. Jacek Wojcierowski stwierdził, że: „Dorobek naukowy Dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda w szczególności zawarty w cyklu prac habilitacyjnych wnosi istotny wkład w naszą wiedzę o mechanizmach powstawania odporności bakterii na terapię i na powstawanie stanu przewlekłego uśpienia metabolicznego w zakażeniu człowieka przez *M. tuberculosis*. Prace te mają wielkie znaczenie dla terapii przewlekłych zakażeń. Dodatkowo interesujące są osiągnięcia metodyczne jak konstrukcja złożonych reporterów transkrypcji i badanie wpływu mutacji promotora/operatora genu mbcAT na ekspresję transkrypcji. Habilitantka ma ponadto duże doświadczenie jako pedagog i znakomite kontakty międzynarodowe”.

Dr hab. n. med. Anna Lass stwierdziła w swojej recenzji, że: „W mojej ocenie cykl wytypowanych przez dr Annę Henriques dos Santos de Sepulveda do osiągnięcia naukowego prac przynosi szereg wartościowych wyników dotyczących poznawania procesów metabolicznych prątków gruźlicy. Niezwykle istotny i cenny jest charakter aplikacyjny badań Habilitantki, które mogą mieć duże znaczenie w opracowywaniu nowoczesnych, celowanych terapii u pacjentów chorujących na gruźlicę. Na szczególne uznanie zasługuje także niezwykle bogaty warsztat naukowy Habilitantki, w tym znajomość wielu technik biologii molekularnej i inżynierii genetycznej”. W podsumowaniu swojej recenzji dr hab. Anna Lass podkreśliła, iż: „Na podstawie oceny przedstawionego osiągnięcia naukowego pt. „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii” oraz całościowej oceny działalności naukowej, dorobku dydaktycznego oraz popularyzatorskiego, dokonanej na podstawie przedstawionych dokumentów, stwierdzam, że dr Anna Henriques dos Santos de Sepulveda spełnia wymagania stawiane kandydatom w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego określone w stosownych aktach prawnych”.

Prof. dr hab. n. biol. Dariusz Bartosik w swojej recenzji ocenił, że artykuły stanowiące osiągnięcie naukowe: „(...) 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”, a „Habilitantka odegrała istotną bądź kluczową rolę w powstaniu tych prac”. Ponadto prof. dr hab. Dariusz Bartosik stwierdził: „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”. W podsumowaniu recenzji prof. dr hab. Dariusz Bartosik stwierdził: „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”.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna:

Dr n. biol. Anna Henriques dos Santos de Sepulveda od 2019 r. prowadzi zajęcia na kierunku lekarskim, pielęgniarstwa i ratownictwa oraz zdrowia publicznego w Zakładzie Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii WUM. W latach 2006-2008 prowadziła ćwiczenia na Wydziale Biologii UW. Opiekowała się też łącznie 15 magistrantami i 5 licencjatami w ramach staży naukowych zarówno w ośrodkach zagranicznych - London School of Hygiene and Tropical Medicine (Wielka Brytania), Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (Francja), jak i polskich - Narodowy Instytut Leków oraz Wydział Biologii UW. Dr n. biol. Anna Henriques dos Santos de Sepulveda brała też aktywnie udział w popularyzacji nauki poprzez wykłady i warsztaty w ramach Warszawskiego Festiwalu Nauki.

Od 2008 Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów (PTM) oraz członkiem Polskiego Towarzystwa Biochemicznego (PTB).

Jej aktywność naukowa została wyróżniona nagrodami: 1-szą Nagrodą Naukową Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów im. Prof. Mikulaszka za pracę eksperymentalną młodego naukowca (2012 r.), Nagrodą Ministra Edukacji Narodowej i Sportu za całokształt osiągnięć naukowych podczas studiów realizowanych w trybie indywidualnym na Uniwersytecie Warszawskim (2005 r.), Nagrodą Young Scientist Award za najlepszą prezentację naukową podczas konferencji międzynarodowej w Japonii (2009 r.). Otrzymała również liczne stypendia konferencyjne, m.in. od Federation of European Microbiological Societies (FEMS) (2016 r.), od International Union of Biochemistry and Molecular Biology/Federation of European Biochemical Societies/Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology (2012 r.), Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów (2008). Otrzymała także Mazowieckie Stypendium Doktoranckie (2009 r.) oraz Stypendium FEMS na odbycie 3-miesięcznego stażu laboratoryjnego we Francji (2008 r.).

Wniosek końcowy:

We wnioskach końcowych wszyscy Recenzenci oraz pozostali Członkowie Komisji są zgodni, że dotychczasowe osiągnięcia Habilitantki w zakresie dorobku naukowo-badawczego, dydaktycznego oraz organizacyjnego odpowiadają wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Członkowie Komisji habilitacyjnej jednomyślnie stwierdzają, że dr n. biol. Anna Henriques dos Santos de Sepulveda spełnia warunki realizacji postępowania habilitacyjnego, określone w art. 219 ust. 1 pkt 1-3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.).

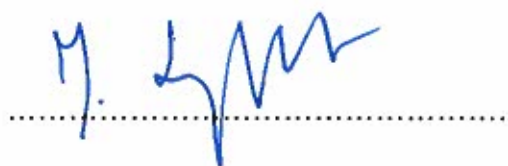
W oparciu o przedstawioną opinię, członkowie Komisji Habilitacyjnej przedstawiają Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego Uchwałę Komisji Habilitacyjnej oraz Załącznik nr 1 do Uchwały, zawierającą pozytywną opinię w sprawie nadania dr n. biol. Annie Henriques dos Santos de Sepulvedzie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Warszawa, dn. 13.09.2022 r.

W imieniu członków Komisji habilitacyjnej:

Przewodniczący

prof. dr hab. n. med. Józef Langfort



Sekretarz

dr hab. n. med. i n. o zdr. Tymoteusz Żera

