



Prof. dr hab. Agnieszka Szalewska-Palasz
Katedra Genetyki Molekularnej Bakterii
Uniwersytet Gdański
ul. Wita Stwosza 59
80-308 Gdańsk
email: Agnieszka.Szalewska-Palasz@ug.edu.pl
tel: (+48) 58 523 6026

Gdańsk, 27.07.2022



**Ocena osiągnięć naukowo-badawczych,
dorobku dydaktycznego, popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej
Pani doktor Anny Henriques dos Santos de Sepulveda
w związku z postępowaniem w sprawie nadania Kandydatce
stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

Recenzja osiągnięć Pani dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda została wykonana w oparciu o nadesłany komplet dokumentów obejmujący:

- autoreferat opisujący osiągnięcia i przebieg kariery Kandydatki
- wykaz osiągnięć naukowych, dydaktycznych i popularyzatorskich
- kopie publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe
- kopię dyplomu doktorskiego

Stwierdzam, że materiały te są kompletne i przygotowane prawidłowo według formalnych wymogów, dzięki czemu możliwa jest merytoryczna ocena dorobku Habilitantki.

Pani dr Anna Henriques dos Santos de Sepulveda ukończyła studia wyższe na Uniwersytecie Warszawskim, gdzie uzyskała tytuł magistra biologii oraz magistra psychologii. Również na tej samej uczelni, na Wydziale Biologii, obroniła w 2010 roku pracę doktorską, wypromowaną przez Panią Prof. dr hab. E. Katarzyna Jagusztyn-Krynicka, a zatytułowaną: "Sieć oddziaływań białek szlaku utleniania Dsb w komórkach *Campylobacter*

jejuni”. Praca ta realizowana była w ramach programu Studium Medycyny Molekularnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, oraz projektu naukowego realizowanego w Zakładzie Genetyki Bakterii Wydziału Biologii, Uniwersytetu Warszawskiego. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk biologicznych Pani Henriques dos Santos de Sepulveda była zatrudniona w Narodowym Instytucie Leków w latach 2010-2011, a następnie odbyła dwa długoterminowe staże podoktorskie, w latach 2011-2015 w Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale Tuluza, Francja oraz w latach 2015-2019 w London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londyn, Wielka Brytania. Od roku 2019 Kandydatka jest zatrudniona w Zakładzie Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na etacie adiunkta badawczo-dydaktycznego.

Ocena osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe przedstawione do recenzji, zatytułowane „Regulacja procesów metabolicznych mykobakterii warunkujących ich wirulencję i stanowiących potencjalny cel ukierunkowanej terapii”, obejmuje 4 publikacje, w tym trzy eksperymentalne i jedną przeglądową. Wszystkie prace zostały opublikowane w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach o bardzo wysokiej renomie. Myślą przewodnią spajającą te prace są badania nad metabolizmem *Mycobacterium*; ta linia badawcza jest wyraźnie zaznaczona w publikacjach, co oznacza, iż **spełniony został wymóg ustawy wskazujący, iż osiągnięcie ma być cyklem tematycznym o określonym temacie przewodnim**. W trzech z publikacji Kandydatka jest pierwszym autorem, w jednej – drugim. Przedstawiony wkład Habilitantki w powstanie tych prac bez wątpienia ukazuje bardzo ważną, kluczową rolę, jaką Pani dr Henriques dos Santos de Sepulveda odegrała w ich powstaniu, zarówno pod względem koncepcyjnym, jak i wykonania zadań badawczych, interpretacji wyników i powstawania manuskryptów prac. Sumaryczny współczynnik oddziaływania prac składających się na osiągnięcie naukowe to 26.4, zaś punktów na podstawie listy MEiN to 340. Prace te opublikowane zostały w latach 2018-2021, w czasopismach takich jak Nucleic Acid Research, Frontiers in Microbiology, Toxins i ACS Chemical Biology. Publikacje te wnoszą znaczące nowe informacje do stanu wiedzy na temat mykobakterii. W szczególności wymienić należy najważniejsze obserwacje i wnioski wynikające z tych prac:

- scharakteryzowanie translacji bezliderowej u *Mycobacterium tuberculosis*,
- opisanie roli translacji bezliderowej u mykobakterii w adaptacji do zmiennych warunków wzrostu oraz stresu,

- przedstawienie struktur krystalicznych trzech domen acylotransferazy mykobakteryjnej syntazy poliketydów,
- identyfikacja aminokwasów odpowiadających za specyficzność substratową syntazy poliketydów,
- wyjaśnienie mechanizmów regulacji ekspresji genów systemu toksyna-antytoksyna MbcTA *Mycobacterium tuberculosis*, a w szczególności wpływu na tę regulację warunków stresowych.

Ponadto, praca przeglądowa opublikowana w czasopiśmie najwyższej jakości i renomy, *Nucleic Acids Research*, jest bardzo ważną pozycją w dorobku Kandydatki oraz jej osiągnięciu naukowym, z uwagi na to, że szeroko opisuje i podsumowuje wiedzę na temat mechanizmów syntezy białek u mykobakterii, a w szczególności roli translacji bezliderowej w infekcyjności *Mycobacterium tuberculosis*. Publikacja ta jest ściśle związana z tematyką pozostałych trzech prac eksperymentalnych wyodrębnionych jako osiągnięcie naukowe. 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.

Podsumowując tę część recenzji, stwierdzam, 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.**

Ocena istotnej aktywności naukowej

Poza głównym osiągnięciem przedstawionym w dokumentacji, Kandydatka jest współautorem szeregu innych publikacji naukowych. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka opublikowała 10 prac (po wyłączeniu tych wyodrębnionych jako osiągnięcie), w tym 8 prac eksperymentalnych, 1 przeglądową, i jeden list do redakcji. Prace te – poza jedną - zostały opublikowane w czasopismach posiadających współczynnik IF, sumarycznie 52.8, zaś skumulowane punkty wg wykazu MEiN to 630. Świadczy to niewątpliwie o renomie czasopism, w których ukazały się te publikacje. Tematyka tych publikacji dotyczy kilku wątków – jeden z nich wiąże się z badaniami głównego nurtu prac Habilitantki dotycząc wirulencji *Mycobacterium tuberculosis* (jedna publikacja wieloautorska, w wysoko ocenianym *Molecular Cell*, IF 15.58). Pozostałe wątki są związane z innymi

zainteresowaniami i kierunkami badawczymi. Wśród nich bardzo ciekawa jest tematyka dotycząca syndromu chronicznego zmęczenia. Wyniki tych badań przedstawione są w czterech publikacjach z ostatnich lat (2020-2021), podejmowana tematyka jest bardzo istotna, gdyż dotyczy nieznanych aspektów etiologii tej choroby cywilizacyjnej. Trzy publikacje w tym temacie, gdzie Kandydatka jest współautorem, ukazały się w indeksowanych czasopismach takich jak *Frontiers in Medicine*, *Frontiers in Pediatrics* i *Autoimmunity Reviews*. Kolejny wątek tematyczny prac Kandydatki dotyczy mechanizmów regulacji ekspresji genów oraz wirulencji u patogennej bakterii *Campylobacter jejuni*. Poświęcone temu są trzy publikacje, które ukazały się w bardzo dobrych czasopismach takich jak *PLoS One*, *BMC Microbiology* i *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Podejmują one tematykę regulacji systemu utleniania Dsb oraz mechanizmów tworzenia zewnątrzkomórkowych pęcherzyków błonowych. Z czasów niedługo po uzyskaniu stopnia doktora podczas zatrudnienia w Narodowym Instytucie Leków (lata 2011-2012) pochodzą dwie publikacje dotyczące charakterystyki β -laktamaz o szerokim spektrum działania, pochodzących z izolatów klinicznych *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca*. Publikacje te ukazały się w renomowanych *PLoS One* i *Antimicrobials Agents and Chemotherapy* i stanowią istotny wkład w monitorowanie rozwoju oporności na typowe antybiotyki wśród bakterii patogennych.

Po uzyskaniu stopnia doktora Pani Henriques dos Santos de Sepulveda zatrudniona była w Narodowym Instytucie Leków, a następnie odbyła dwa długoterminowe staże podoktorskie (każdy czteroletni), w bardzo dobrych ośrodkach naukowych (*London School of Hygiene and Tropical Medicine* w Wielkiej Brytanii i w *Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale* we Francji). Efektem tych staży były zarówno realizowane projekty, jak i publikacje naukowe. W związku z tym można stwierdzić, iż **został wypełniony wymóg ustawowy dotyczący wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej**. Ponadto, Habilitantka pogłębiała i rozwijała swoją wiedzę na krótkoterminowych stażach i kursach, jak np. trzymiesięczny staż w ramach uzyskanego stypendium FEMS w *Université de la Méditerranée*, Marsylia. Pani dr Henriques dos Santos de Sepulveda realizowała projekty badawcze jako wykonawca, a co ważne, uzyskiwała samodzielnie fundusze na badania (jak grant uzyskany z *Fondation pour la Recherche Medicale*). Jest to bardzo istotny wskaźnik samodzielności naukowej Kandydatki. Ponadto, Habilitantka nawiązała i rozwija współpracę z wieloma ośrodkami zagranicznymi i krajowymi, wśród których wymienić można takie jak:

Laboratorium Metabolizmu Mykobakterii i Badania Antybiotyków, Francis Crick Institute, Londyn, Europejskie Laboratorium Biologii Molekularnej (EMBL), Hamburg, Niemcy, grupy naukowe z Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Tuluza, Francja, IBB PAN, Warszawa, Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej, Warszawa.

Podsumowując, dorobek naukowy poza głównym osiągnięciem wskazuje, 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.

Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego

Pani dr Anna Henriques dos Santos de Sepulveda jako pracowni uczelni wyższej jest zaangażowana w działalność dydaktyczną. Obejmuje one opiekę merytoryczną nad magistrantami, zarówno w czasie pracy w instytucjach naukowych w Polsce, jak i podczas staży zagranicznych, prowadzenie zajęć praktycznych, a obecnie, od czasu zatrudnienia w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń dla studentów różnych kierunków Wydziału Lekarskiego i Wydziału Nauk o Zdrowiu. W ramach działalności popularyzatorskiej, Kandydatka prowadziła warsztaty i wykłady podczas Festiwalu Nauki. Habilitantka prezentowała osiągnięcia swoich badań na licznych konferencjach naukowych. W tym, zapraszana była do wygłaszania wystąpień ustnych na czterech renomowanych konferencjach międzynarodowych, co świadczy o docenieniu jej osiągnięć. Ponadto, wyniki badań Pani Doktor prezentowane były w postaci posterów na 12 konferencjach, w większości międzynarodowych. Habilitantka jest także członkiem Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów i Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. Z obowiązku recenzenta chcę stwierdzić, że w opisie dorobku Kandydatki nie odnotowano działalności organizacyjnej, ani pełnienia funkcji recenzenta publikacji czy projektów naukowych. Niemniej, dorobek pozanaukowy Pani dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda oceniam oczywiście pozytywnie.

Wniosek końcowy

Na podstawie oceny dorobku Kandydatki 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 naukowej, 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”. Dlatego, popieram wniosek Pani dr Anny Henriques dos Santos de Sepulveda o awans naukowy i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.