



UNIwersytet  
Medyczny  
w Białymstoku

Białystok, 31 grudnia 2023 r.

dr hab. n. med. Wioletta Ratajczak-Wrona  
Zakład Immunologii  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. J. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok

### OCENA

**dorobku naukowego dr Natalii Rusetskiej, zatrudnionej w Zakładzie  
Immunoterapii Eksperymentalnej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii  
Sklódowskiej-Curie Państwowego Instytut Badawczy, w związku z postępowaniem  
w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego.**

#### Strona formalna

Przedstawionej poniżej oceny dokonano na podstawie dostarczonych, następujących materiałów:

1. Uchwały nr 243/2023 Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego powołującej mnie na recenzenta w postępowaniu, w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Natalii Rusetskiej.
2. Dokumentacji otrzymanej, która zawiera:
  - Dane Wnioskodawcy
  - Autoreferat
  - Wykaz osiągnięć naukowych
  - Kopie dyplomu potwierdzającego posiadane stopnia doktora
  - Analizę bibliometryczną publikacji
  - Decyzję Kierownika Urzędu Stanu Cywilnego m.st. Warszawy

## 1. Charakterystyka Habilitantki.

Dr Natalia Rusetska ukończyła studia na kierunku Mikrobiologia, immunologia i wirusologia Wydziału Biologii na Uniwersytecie Narodowym im. Tarasa Szewczenki w Kijowie. Dyplom magistra uzyskała na podstawie pracy magisterskiej pt. „Zmiana składu gatunków grzybów mikroskopijnych w gruntach zakażonych z okolic Czarnobylskiej Elektrowni Jądrowej i czystych z Rezerwatu Kaniowskiego” wykonanej pod kierunkiem prof. N. Żdanowej w Zakładzie Fizjologii i Systematyki grzybów mikroskopijnych Instytutu Mikrobiologii i Wirusologii im. D.K. Zabolotnogo Narodowej Akademii Nauk Ukrainy w Kijowie. W roku 2011 uzyskała stopień doktora nauk biologicznych w dziedzinie biologia medyczna na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Wpływ doksorubicyny i jej postaci liposomalnej na zmiany morfologiczne i funkcjonalne komórek ludzkiego raka piersi w liniach opornych i wrażliwych na doksorubicynę”, której promotorem był Prof. dr hab. n. med. Vasylij Chekhuma oraz dr hab. n. med. L. Nalieskinoj. W latach 2012-2014 zatrudniona była na stanowisku - pracownik naukowy a następnie - adiunkt w Centralnym Laboratorium Naukowo-Badawczym w Narodowej Akademii Medycznej studiów podyplomowych im. Szupyka P.L Ministerstwa Ochrony Zdrowia Ukrainy. Natomiast od roku 2014 do 2022 pracowała w charakterze starszego specjalisty, a później, jako adiunkt w Zakładzie Onkologii Molekularnej i Translacyjnej w Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, a od 2022 roku jest kierownikiem Pracowni Immunologii Eksperymentalnej i Klinicznej w Zakładzie Immunoterapii Eksperymentalnej w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy.

W roku 2013 dr Natalia Rusetska poszerzyła swoje kwalifikacje zawodowe, uzyskując tytuł specjalisty z genetyki laboratoryjnej.

Na uwagę zasługuje sprawowanie przez Habilitantkę opieki nad studentami i doktorantami w ramach wolontariatów i praktyk w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, jak również pełnienie roli promotora pomocniczego w trzech pracach doktorskich.

Ponadto, Pani dr Natalia Rusetska jest pierwszym autorem rozdziału w monografii naukowej.

Należy podkreślić, że Habilitantka otrzymała cztery nagrody w tym za najlepszą: prezentację plakatową (2022 r.), plakat (2017 r.) oraz prezentację ustną na międzynarodowych konferencjach, jak również za pracę zespołową (Nagroda Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - 2017 r.).

Na podstawie nadesłanej dokumentacji wnioskuję, że Kandydatka dotychczas nie ubiegała się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

## **2. Ocena dorobku naukowego.**

Bilans osiągnięć publikacyjnych Habilitantki sporządzony przez Bibliotekę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego wynosi: łączny Impact Factor – 143,959, łączna punktacja MNiSW - 2950, liczba cytowań wg Bazy Web of Science 287 (bez autocytowań 256), współczynnik Hirscha, wg tej bazy 9. Liczba cytowań wg bazy SCOPUS wynosi 270, zaś H-index: 10. Na dorobek naukowy dr Natalii Rusetskiej składają się: 39 prac oryginalnych, 1 rozdział w monografii, 1 opis przypadku, 1 list do redakcji, 1 praca o charakterze popularno-naukowym oraz 92 komunikaty zjazdowe. Ponadto, w swoim dorobku Habilitantka ma również 9 wystąpień na zjazdach. Warto podkreślić także działalność organizacyjną Habilitantki. Była ona Członkiem Komitetu Organizacyjnego aż w 9 konferencjach krajowych, jak i zagranicznych.

W przedłożonych dokumentach Habilitantka wskazuje ponadto, na liczne współprace w ramach realizacji projektów wewnętrznych Narodowego Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej-Curie, jak również projektów zewnętrznych – aż sześciu finansowanych przez NCN oraz jednego projektu z ABM. Ponadto, Kandydatka uzyskała finansowanie z Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego projektu, który jest w trakcie realizacji. Godne specjalnego podkreślenia jest to, że dr Natalia Rusetska ma bardzo dobrze opanowany warsztat metodyczny, poczynając od przygotowania próbki, przeprowadzania testów, wykonania analizy, interpretacji wyników a skończywszy na formułowaniu trafnych wniosków. Umiejętność zastosowania odpowiednich metod diagnostycznych jest kluczowa w nowatorskich projektach, w których uczestniczyła. W swojej pracy naukowej posługuje się m.in. cytometrią przepływową, prowadzeniem hodowli komórkowej, metodami immunohistochemicznymi oraz metodami biologii molekularnej, co potwierdza jej wysoki poziom kompetencji. Dodatkowo, uzyskanie dwóch patentów naukowych przez dr Natalię Rusetską to znaczące osiągnięcie, które podkreśla jej wkład w dziedzinę nauki.

Dorobek naukowy Habilitantki można podzielić na dwa okresy: przed i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Jednak w całym okresie pracy naukowej dominuje obszar badawczy związany z nowotworami. Badania nad nowotworami są kluczowe z perspektywy medycyny, a postęp w tej dziedzinie ma potencjał znaczącego wpływu na diagnozowanie, leczenie i zapobieganie nowotworom. Z uwagi na to, że aktywność naukowa dr Natalii

Rusetskiej w tej dziedzinie jest znacząca, może to przyczynić się do rozwoju wiedzy naukowej oraz poprawy opieki nad pacjentami cierpiącymi na nowotwory, co w długoterminowej perspektywie może przynieść korzyści dla zdrowia publicznego.

### **3. Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą habilitacji.**

Pani dr Natalia Rusetska przedstawiła osiągnięcie naukowe pt. „Badania mechanizmów modulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej układu odpornościowego w nowotworach” w postaci cyklu 6 publikacji. Łączny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 34,625 oraz łączna punktacja MNISW jest równa 680. Spośród 6 prac kandydatka w dwóch publikacjach jest pierwszym autorem, w jednej drugim, w jednej dziesiątym zaś w pozostałych 2 publikacjach - czwartym.

W skład osiągnięcia naukowego wchodzi następujące publikacje:

1. **Rusetska N**, Szczepaniak M, Goryca K, Bakula-Zalewska E, Figat M, Kowalik A, Gózdź S & Kowalewska M. The intratumour microbiota and neutrophilic inflammation in squamous cell vulvar carcinoma microenvironment. *Journal of Translational Medicine* volume 21, Article number: 285 (2023)  
**IF: 8,448 pkt; MNiSW: 100 pkt.**
2. Fatala A, **Rusetska N**, Bakula-Zalewska E, Kowalik A, Zięba S, Wroblewska A, Zalewski K, Goryca K, Domański D, Kowalewska M. Inflammatory proteins HMGA2 and PRTN3 as drivers of vulvar squamous cell carcinoma progression. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 23;13(1):27. doi: 10.3390/cancers13010027.  
**IF: 6,575 pkt; MNiSW: 140 pkt.**
3. **Rusetska N**, Kowalski K, Zalewski K, Zięba S, Bidziński M, Goryca K, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Kopczynski J, Bakula-Zalewska E, Kowalik A, Kowalewska M. CXCR4/ACKR3/CXCL12 axis in the lymphatic metastasis of vulvar squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol*. 2022 May;75(5):324-332. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206917. Epub 2021 Mar 10.  
**IF: 4,467 pkt; MNiSW: 100 pkt.**

4. Jancewicz I, Szarkowska J, Konopinski R, Stachowiak M, Swiatek M, Blachnio K, Kubala S, Oksinska P, Cwiek P, **Rusetska N**, Tupalska A, Zeber-Lubecka N, Grabowska E, Swiderska B, Malinowska A, Mikula M, Jagielska B, Walewski J, Siedlecki JA, Sarnowski TJ, Markowicz S, Sarnowska EA. PD-L1 Overexpression, SWI/SNF complex deregulation, and profound transcriptomic changes characterize cancer-dependent exhaustion of persistently activated CD4<sup>+</sup> T cells. *Cancers (Basel)* 2021 Aug 18;13(16):4148. doi: 10.3390/cancers13164148.

**IF: 6,575 pkt; MNiSW: 140 pkt.**

5. Kowalik K, Waniewska-Leczycka M, Sarnowska E, **Rusetska N**, Ligaj M, Chrzan A, Popko M. The SWI/SNF complex in eosinophilic and non eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Apr;41(2):159-167. doi: 10.14639/0392-100X-N0760.

**IF: 2,618 pkt; MNiSW: 100 pkt.**

6. Szarkowska J, Cwiek P, Szymanski M, **Rusetska N**, Jancewicz I, Stachowiak M, Swiatek M, Luba M, Konopinski R, Kubala S, Zub R, Kucharz J, Wiechno P, Siedlecki JA, Markowicz S, Sarnowska E, Sarnowski TJ. RRM2 gene expression depends on BAF180 subunit of SWISNF chromatin remodeling complex and correlates with abundance of tumor infiltrating lymphocytes in ccRCC. *Am J Cancer Res.* 2021 Dec 15;11(12):5965-5978. eCollection 2021.

**IF: 5,942 pkt; MNiSW: 100 pkt.**

Celem przedstawionego cyklu publikacji jest uzyskanie odpowiedzi, w jaki sposób różne elementy odpowiedzi immunologicznej biorą udział w rozwoju nowotworu.

W pierwszej publikacji wyniki badań z wykorzystaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS) nie potwierdziły koncepcji globalnych zmian w mikrobiocie biorącej udział w transformacji nowotworowej komórek nabłonka w komórki raka sromu (VSCC). Niemniej jednak, wyniki wskazują, że gatunki *Fusobacterium nucleatum* i *Pseudomonas aeruginosa* mogą wpływać na progresję raka sromu. Dodatkowo badanie wykazało, że obecność neutrofilów w środowisku VSCC sprzyja kolonizacji guza przez bakterie, co wspiera progresję raka.

Badania drugiej pracy miały na celu zidentyfikowanie markerów białkowych guzów płaskonabłonkowego raka sromu (VSCC), które umożliwią stratyfikację pacjentów według

ryzyka progresji. Białka HMGA2 i PRTN3 (proteinaza 3) zostały zidentyfikowane jako potencjalne markery przewidujące progresję VSCC.

W trzeciej pracy wykazano, że oś CXCR4/ACKR3/CXCL12 jest aktywowana podczas progresji raka sromu. Zwiększona ekspresja receptora CXCR4 została zidentyfikowana jako towarzysząca rozwojowi raka sromu i sprzyjająca jego rozprzestrzenianiu się przez węzły chłonne.

W kolejnej z prac opracowano model komórkowy wyczerpania limfocytów T CD4<sup>+</sup> oraz przeprowadzona została analiza ekspresji genów. Zaobserwowano w tych komórkach: 1) znaczące obniżenie ekspresji genów: metabolizmu glukozy, kodujących główne podjednostki kompleksu przebudowy chromatyny SWI/SNF; 2) silną nadekspresję IDO1 oraz genów kodujących prozapalne cytokiny.

W publikacji piątej skupiono się również na ocenie ekspresji podjednostek SWI/SNF w kontekście przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Zaobserwowano, że niższy poziom ekspresji genów kodujących podjednostki kompleksu typu SWI/SNF i większa ilość nacieków eozynofilowych mogą być uznane za markery bardziej zaawansowanego stanu klinicznego zapalenia zatok zależnego od eozynofili.

Szоста publikacja poświęcona jest zbadaniu ekspresji podjednostki reduktazy rybonukleotydów (RNR) - RRM2, która kontrolowana jest przez kompleks SWI/SNF zawierający białko BAF180. Wykazano, że silna nadekspresja RRM2 w próbkach pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki (ccRCC) koreluje z infiltracją komórek T. Ponadto wykazano, że wyczerpane limfocyty T CD4<sup>+</sup> indukowały ekspresję genu *RRM2* w pierwotnej linii komórkowej ccRCC.

Badania przeprowadzone przez Habilitantkę oraz te, w których brała udział: 1) poszerzyły wiedzę, dotyczącą różnych czynników, które mogą sprzyjać wyłączeniu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej i indukcji immunosupresyjnego mikrośrodowiska w obrębie guza; 2) mogą mieć istotne znaczenie dla opracowania terapii ukierunkowanych na przełamanie immunosupresji oraz poprawę skuteczności leczenia przeciwnowotworowego.

#### 4. Podsumowanie

Rzetelny dorobek naukowy jest kluczowym elementem ugruntowania pozycji badacza w danej dziedzinie. Habilitacja, będąca kolejnym stopniem naukowym po uzyskaniu stopnia doktora, wymaga udokumentowanego dorobku naukowego, obejmującego: publikacje, udział

w konferencjach, działalność dydaktyczną i badawczą, a także uzyskanie projektu badawczego.

Zarówno osiągnięcie naukowe przedstawione mi do recenzji pt. „Badania mechanizmów modulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej układu odpornościowego w nowotworach” jak i pozostały dorobek naukowy, działalność organizacyjna oraz dydaktyczna dr Natalii Rusetskiej oceniam pozytywnie i stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane przed kandydatami do uzyskania stopnia doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 742).

Kandydatka posiada bowiem:

- stopień doktora,
- osiągnięcie naukowe – cykl 6 powiązanych tematycznie artykułów naukowych,
- wykazuje się istotną aktywnością naukową.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem popierającym nadanie stopnia doktora habilitowanego Pani dr Natalii Rusetskiej.

*Wioletta Patajczak-Wrona*