



8 stycznia 2024, Gdańsk

Prof. dr hab. Rafał Sądej
Zakład Enzymologii i Onkologii Molekularnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
rafal.sadej@gumed.edu.pl

**Recenzja osiągnięć naukowych Pani dr Natalii Rusetskiej
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Otrzymane materiały będące dokumentacją postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego zawierają autoreferat (informacje o dotychczasowych zatrudnieniach i przebiegu kariery, omówienie osiągnięć naukowych wymaganych przez stosowną ustawę, opis współprac badawczych z innymi jednostkami oraz prac, które powstały w ich wyniku, wyszczególnienie projektów badawczych w których Habilitantka brała udział a także informację o Jej całościowym dorobku naukowym, dydaktycznym i popularyzatorskim) oraz wykaz wszystkich osiągnięć naukowych.

Pani doktor Natalia Rusetska ukończyła studia magisterskie na Wydziale Biologii Uniwersytetu Narodowego w Kijowie na kierunku Mikrobiologia, immunologia i wirusologia. W roku 2011 decyzją Rady Naukowej Instytutu Patologii Doświadczalnej, Onkologii i Radiobiologii Narodowej Akademii Ukrainy w Kijowie uzyskała stopień doktora nauk biologicznych, specjalizacja onkologia, na podstawie rozprawy zatytułowanej „Wpływ doksorubicyny i jej postaci liposomalnej na zmiany morfologiczne i funkcjonalne komórek ludzkiego raka piersi w liniach opornych i wrażliwych na doksorubicynę”, zrealizowanej w Zakładzie Mechanizmów Terapii Przeciwnowotworowych pod kierunkiem prof. dr hab. n.

med. Vasylija Chekhuna. Obecnie dr Rusetska zatrudniona jest na etacie adiunkta w Zakładzie Immunoterapii Eksperymentalnej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego składa się cykl sześciu publikacji opisujących wg Autorki mechanizmy modulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej układu odpornościowego. Wszystkie prace mają charakter eksperymentalny. Doktor Rusetska jest odpowiednio pierwszym autorem w jednej publikacji, równorzędnym pierwszym w dwóch pracach oraz jednym ze współautorów w trzech pracach. Zapoznanie się z oświadczeniami o wkładzie Habilitantki w powstanie publikacji pozwala stwierdzić, że Jej udział w wymienionych pracach był istotny. Mam natomiast obiektywne dotyczące deklarowanego wkładu procentowego w powstanie publikacji wieloautorskich. Trudno się zgodzić, że w pracach Jancewicz i inni (*Cancers*, 2021), Kowalik i inni (*Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2021) oraz Szarkowska i inni (*American J Cancer Res*, 2021) wkład Autorki wynosi deklarowane 10, 20 i 20 procent, jeśli jest ona odpowiednio 10 z 22, 4 z 7 i 4 z 22 autorów. Chciałbym jednak podkreślić, że ocena wkładu autora w powstanie pracy wyrażona w procentach w mojej opinii jest kontrowersyjna, trudna do doprecyzowania a co najważniejsze niewymagana przez przepisy Ustawy. Reasumując udział Autorki w powstaniu cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe był znaczny i obejmował w zależności od pracy wykonanie eksperymentów w celu detekcji mikroorganizmów w próbkach, barwienia immunohistochemiczne próbek, testy ELISA oraz hodowle komórkowe. Habilitantka brała również udział w stworzeniu koncepcji niektórych prac, opracowaniu wyników eksperymentów, przygotowaniu rycin oraz pisanu manuskryptów.

W pierwszej z prac cyklu (Rusetska i inni, *J Transl Med* 2023) badano obecność wybranych szczepów bakteryjnych (przy pomocy techniki qPCR) oraz immunohistochemicznie oceniano aktywację neutrofili w próbkach raka płaskonabłonkowego sromu. Autorzy wnioskuje, że zapalenie neutrofilowe wydaje się sprzyjać wzrostowi bakterii promujących progresję choroby nowotworowej. Przyznam się, że nieco ciężko było mi się zorientować, która część opisu zawartego w autoreferacie dotyczyła bezpośrednio wyników tej publikacji, a które dane pochodziły z innych opublikowanych prac, miejscami bowiem brakowało odnośników literaturowych. W kolejnej publikacji (Fatalaska i inni, *Cancers* 2021) przy pomocy technik proteomicznych poszukiwano potencjalnych markerów wskazujących na ryzyko progresji raka sromu. Dowiedziono, że rozregulowana wrodzona odpowiedź immunologiczna była najlepszym wskaźnikiem rozwoju choroby. Ponadto wysoka ekspresja

białek HMGA2 i PRTN3 oraz występowanie infekcji bakteryjnej pozytywnie korelowały z agresywnym fenotypem nowotworu. W trzeciej ujętej w cykl pracy (Rusetska i inni, *J Clin Pathol* 2022) analizowano znacznie osi CXCR4/ACKR3/CXCL12 w powstawaniu przerzutów raka sromu do węzłów chłonnych. Zaobserwowano, że CXCR4 i ACKR3 ekspresowane są na wysokim poziomie w raku płaskonabłonkowym sromu oraz przerzutach do węzłów chłonnych, w porównaniu do tkanki przednowotworowej. Ponadto techniką ELISA dowiedziono, że poziom CXCL12 przyrasta w surowicy pacjentów ze stadium przednowotworowym i z rakiem sromu względem zdrowej kohorty kontrolnej. W czwartej z prac (Jancewicz i inni, *Cancers* 2021) badano tzw. wyczerpanie limfocytów T CD4+. W doświadczeniach *in vitro* dowiedziono, że temu procesowi towarzyszy wzrost poziomu ekspresji PD-L1 w sposób zależny od kompleksu remodulującego chromatynę SWI/SNF. Proces wyczerpania limfocytów T CD4+ badany był w kolejnej z prac (Kowalik i inni, *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2021) w błonie śluzowej chorych z przewlekłym zapaleniem zatok. Jakkolwiek dostrzegam podobieństwo tematyczne pracy względem badanego procesu z innymi publikacjami cyklu, to z pewnością nie dotyczy ona jednak modulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej układu odpornościowego i prawdopodobnie powinna być włączona w cykl. Ostatnia z prac (Szarkowska i inni, *American Journal of Cancer Research* 2021) dowodzi, że infiltracja wyczerpanych limfocytów T CD4+ wydaje się indukować ekspresję RRM2 (podjednostki reduktazy nukleotydów) poprzez kontrolę kompleksów SWI/SNF i białka BAF180. Dodatkowo w tkance pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki zaobserwowano, że większość zmian na poziomie transkryptomu zachodzi w stadium I rozwoju tego nowotworu. W stadium II z kolei wykazano nadekspresję genów RRM1 i RRM2, co powiązano ze wzmożoną replikacją DNA.

W mojej opinii zaproponowany cykl publikacji jest monotematyczny (za wyjątkiem pracy Kowalik i inni, 2021) i posiada stosunkowo dużą wartość naukową. Prace te opublikowane są w dobrych czasopismach, których współczynnik cytowań wynosi od 2,618 do 8,448, klasyfikując jedną pracę do pierwszego kwartyla, cztery prace do drugiego i jedną do trzeciego kwartyla wszystkich publikacji z danej kategorii. Zaprezentowany cykl dostarcza cennych informacji na temat wyłączenia przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej i indukcji środowiska immunosupresyjnego w guzie. W świetle tych wyników do rozważenia są modulacje odpowiedzi immunologicznej w procesie onkogenezy np. w kontekście stosowanych terapii inhibitorami punktów kontrolnych.

Ocena pozostałego dorobku naukowego

Pozostałe osiągnięcia dr Rusetskiej powstały w wyniku współprac przy realizacji różnych projektów naukowych. Analizując Jej dorobek naukowy widoczna jest współpraca z innymi jednostkami krajowymi i zagranicznymi oraz zespołami badawczymi Narodowego Instytutu Onkologii. Habilitantka brała udział w projektach finansowanych ze źródeł zewnętrznych, realizowanych w NIO, dotyczących znaczenia różnych regulatorów transkrypcji w chorobach onkologicznych oraz zaburzeń metylacji DNA w patogenezie nowotworów przysadki mózgowej i oponiaków. Uczestniczyła w pracach zespołu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w ramach projektu dotyczącego wykorzystania inhibitorów PAPR oraz kinaz ATR/CHK1 w celu indukcji syntetycznej letalności komórek nowotworowych. Dr Rusetska realizowała również zadania badawcze w dużym wieloośrodkowym projekcie finansowanym przez Agencję Badań Medycznych skupiającym się na opracowaniu terapii opartych o technologię CAR/CAR-T. W trakcie pracy w Centralnym Laboratorium Naukowo-Badawczym Narodowej Akademii Medycznej (Ukraina) Habilitantka uczestniczyła w projekcie dotyczącym identyfikacji kompleksu czynników tworzenia rezerwy komórkowej w celu optymalizacji diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób. W Instytucie Patologii Doświadczalnej, Onkologii i Radiobiologii Narodowej Akademii Nauki Ukrainy brała z kolei udział w projekcie dotyczącym opracowania systemów ukierunkowanego transportu nanokompozytów cytotoksycznych i badania mechanizmów pokonywania lekooporności.

W swojej karierze naukowej dr Rusetska kierowała jednym projektem naukowym, przyznany przez Fundację Jakuba Potockiego, dotyczącym roli zaburzeń mikrobiomu w rozwoju płaskonabłonkowego raka sromu. Odczuwam pewien niedosyt w związku z brakiem klasycznych projektów naukowych finansowanych z agencji grantowych (NCN, NCBiR, FNP) w których Habilitantka pełniłaby funkcję kierowniczą. Wydaje mi się, że tego typu doświadczenie powinno cechować każdego samodzielnego pracownika naukowego.

Dr Natalia Rusetska w swoim dorobku opublikowała 40 prac w tym 34 publikacje po doktoracie. Sumaryczny współczynnik cytowań wszystkich prac z Jej udziałem wynosi 143,9, co bez wątpienia jest osiągnięciem bardzo dobrym. Sumaryczna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki wszystkich prac Habilitantki to 2950 punktów a Jej indeks Hirscha to 9. W okresie po doktoracie dr Rusetska była pierwszą autorką tylko 4 prac i w żadnej z publikacji nie pełniła roli Autora korespondencyjnego, co wydaje się słabszą stroną Jej dorobku naukowego. Prace z udziałem dr Natalii Rusetskiej były cytowane 287 razy, co jest wartością stosunkowo niewielką biorąc pod uwagę wysoką sumaryczną wartość IF. Być może wynika to z faktu, że najlepsze publikacje dr Rusetskiej są dość „młode” (opublikowane na przestrzeni

ostatnich kilku lat). Ich wartość merytoryczna zostanie więc zweryfikowana odzewem naukowym i cytowaniami w kolejnych latach. Nie mam jednak wątpliwości, że Habilitantka cechuje się istotną aktywnością naukową.

Dr Rusetska bierze aktywny udział w konferencjach naukowych. W autoreferacie Habilitantka podaje, że jest Autorką 14 doniesień ustnych. Po zapoznaniu się z całością dokumentacji rozumiem, że wygłosiła ona jednak tylko jeden wykład na konferencji a w pozostałych była współautorką prezentowanych wyników. Prace w których uczestniczyła dr Rusetska były jednak prezentowane na wielu krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Pewnym zaskoczeniem jest dla mnie natomiast brak aktywności w zakresie recenzowania prac naukowych złożonych do czasopism o zasięgu międzynarodowym. Wydaje mi się, że na tym etapie pracy naukowej tego typu działalność, przynajmniej w minimalnym zakresie, jest w zasadzie obligatoryjna. W trakcie pracy dr Rusetska zaangażowana była w opiekę nad studentami w ramach realizowanych przez nich wolontariatów, praktyk i studiów doktoranckich w Narodowym Instytucie Onkologii. Co istotne dr Rusetska jest promotorem pomocniczym trzech trwających przewodach doktorskich.

Reasumując, całociowy dorobek dr Natalii Rusetskiej stanowi znaczący wkład do rozwoju nauki i odpowiada kryteriom stawianym przy ubieganiu się o stopień doktora habilitowanego określonym w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742). Z wyżej wymienionych powodów rekomenduję Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego poparcie wniosku o nadanie dr Natalii Rusetskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

R. Sedy