

Kraków, 22 stycznia 2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Siedlar
Zakład Immunologii Klinicznej
Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii
Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski UJCM
Ul. Wielicka 265
30-663 Kraków

Recenzja dotycząca osiągnięcia naukowego: „Ekspresja białek punktów kontrolnych układu odpornościowego w mikrośrodkowisku wybranych nowotworów litych” oraz istotnej aktywności naukowej dr. n. med. Rafała Pęksy, w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Dr n. med. Rafał Pęksa obecnie zatrudniony jest na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Ukończył Akademię Medyczną w Gdańsku uzyskując w 2005 roku dyplom lekarza medycyny. Stopień doktora nauk medycznych zdobył (po odbyciu studiów doktoranckich w latach 2006-2011) w 2011 roku, w swojej macierzystej Uczelni, na podstawie rozprawy doktorskiej: „Ekspresja E-kadheryny i β -kateniny w ogniskach pierwotnych i przerzutach raka jelita grubego. Korelacja z wybranymi parametrami klinicznymi i morfologicznymi oraz ocena wartości rokowniczej”, wykonanej pod opieką naukową Pana prof. dr hab. Wojciecha Biernata. Posiada tytuł specjalisty patomorfologa.

Do oceny przedłożono osiągnięcie naukowe p.t.: „Ekspresja białek punktów kontrolnych układu odpornościowego w mikrośrodkowisku wybranych nowotworów litych” stanowiące spójny cykl sześciu publikacji (znajdujących się w bazie JCR, oprócz jednej pracy; w pięciu Kandydat jest Autorem wiodącym, w jednej drugim Autorem), o łącznej punktacji IF= 27,398 pkt. (590 pkt. MEiN). Znaczącą rolę Habilitanta w ich powstaniu potwierdzają oświadczenia Współautorów powyższych prac. Cele cyklu publikacji można określić jako próbę: i) oceny ekspresji białek punktów kontroli PD-1/PD-L1 w mikrośrodkowisku tkankowym tworzonym w obrębie przerzutów raka piersi do ośrodkowego układu nerwowego, z uwzględnieniem ich potencjalnego znaczenia prognostycznego (*Breast Cancer Res.* 2016 : vol. 18, nr 1, s. [1-11]), ii) zbadania ekspresji białek punktów kontroli PD-L1 i VISTA w złośliwych nowotworach germinalnych jądra, w powiązaniu z ich ewentualnym znaczeniem prognostycznym oraz związkiem z systemową reakcją zapalną (*Cancers* 2021 : vol. 13, nr 8, art. ID 1750, s. 1-21), iii) określenia poziomu ekspresji białek punktów kontroli PD-L1 i VISTA w rakach trzustki, w powiązaniu z oceną wykładników przejścia nabłonkowo-

mezenchymalnego, zakrzepicy i wykładników systemowej reakcji zapalnej oraz z uwzględnieniem potencjalnego znaczenia prognostycznego ocenianych markerów (*Biomedicines* 2022 : vol. 10, nr 7, art. ID 1761,s.1-14), iv) dalszej oceny ekspresji wspomnianych powyżej białek stanowiących punkty kontroli oraz galektyny-9, tym razem w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej, z uwzględnieniem różnic pomiędzy wybranymi obszarami anatomicznymi, wraz z oceną ewentualnego znaczenia prognostycznego (*Biomedicines* 2021 : vol. 9, nr 9, art. ID 1132, s. 1-16; *J Clin Med.* 2023 Feb 17;12(4):1619; *Contemp Oncol* [Pozn]. 2023; [27], 1).

W swych kolejnych pracach, Kandydat wykazał, iż ekspresja białka PD-1 na limfocytach naciekających nowotwór w przerzutach raka piersi do mózgu jest korzystna prognostycznie oraz zasugerował potencjalną użyteczność terapeutyczną inhibitorów punktów kontroli immunologicznej w tej grupie pacjentek. W odniesieniu do guzów germinalnych jądra, udowodnił, iż łączna ocena ekspresji białka VISTA na komórkach nacieku leukocytarnego wraz z markerami systemowej reakcji zapalnej typu *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) może posiadać potencjalne znaczenie prognostyczne w zaawansowanych *germ cel tumors* (GCT) jądra o pośrednim i wysokim ryzyku, co jest również istotne w przypadku analizy ekspresji białka PD-L1 w nasieniakach. Innymi słowy, w GCT ocena ekspresji białka PD-L1 może posiadać znaczenie w przypadku określania ryzyka nawrotu choroby u pacjentów w stadium I leczonych terapią adjuwantową, natomiast ekspresję VISTA oraz PLR można wykorzystać do stratyfikacji ryzyka progresji lub zgonu oraz do identyfikacji pacjentów wymagających bardziej agresywnego podejścia leczniczego. W przypadku raków trzustki, Habilitant wykazał związek pomiędzy obecnością nowotworu z naciekiem silnie pączkującym i wysokimi poziomami ogólnoustrojowych markerów zapalnych, a poziomem ekspresji białka PD-L1 na komórkach raka, jak również pomiędzy zakrzepicą w guzie, a poziomem ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach leukocytarnego nacieku zapalnego w stromie guza. Zjawisko tzw. pączkowania guza (*tumor budding*) wydaje się być silnym markerem prognostycznym w rakach trzustki i powinno być oceniane w raportach histopatologicznych. Odnośnie raków jamy ustnej, Kandydat wykazał, iż znaczenie prognostyczne ekspresji cząsteczki PD-L1 różni się w zależności od pierwotnej lokalizacji guza. Wysoka ekspresja białek PD-L1 na limfocytach naciekających guz jest silnie związana z brakiem przerzutów do lokalnych stacji węzłów chłonnych, a tym samym lepszym całkowitym przeżyciem, w przypadku dowolnej lokalizacji. Natomiast ekspresja cząsteczek PD-L1 na komórkach nowotworowych wydaje się wykazywać istotny wpływ na przeżywalność w przypadku jedynie raka języka i dna jamy ustnej. Wysoka ekspresja VISTA na limfocytach naciekających guz jest związana z wyższym wskaźnikiem 5-letniego przeżycia wolnego od choroby. Z kolei wysoki poziom ekspresji galektyny-9 związany jest z

brakiem przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych oraz niskim stopniem miejscowego zaawansowania klinicznego raka jamy ustnej, a także z lepszym całkowitym przeżyciem w przypadku zastosowania analizy jednoczynnikowej. Na tej podstawie można wysnuć wniosek, iż mikrośrodowisko raków jamy ustnej różni się w zależności od konkretnej lokalizacji anatomicznej, co powinno być uwzględnione w badaniach nad immunoterapią tychże nowotworów. Kandydat w konkluzji sugeruje, iż przyszłe badania powinny koncentrować się m.in. na zbadaniu potencjalnej przydatności leczenia ukierunkowanego na galektynę-9 w przypadku *oral squamous cell carcinoma*.

Przedstawione obserwacje otwierają pole do dalszych, interesujących aktywności badawczych. Opublikowane wyniki są wartościowe, również z praktycznego punktu widzenia, a jako osiągnięcie naukowe stanowią istotny wkład Habilitanta do dyskusji nad identyfikacją i opisem roli biologicznej oraz predykcyjnej białek punktów kontroli immunologicznej ważnych dla rozwoju nowoczesnych terapii celowanych w różnego rodzaju nowotworach (tutaj: rakach piersi przerzutujących do mózgu, nowotworach germinalnych jądra, rakach trzustki oraz rakach zlokalizowanych w jamie ustnej). Obserwacje te mają więc znaczenie translacyjne. Docenić należy rzetelne cytologiczne, histochemiczne, biochemiczne i kliniczne instrumentarium badawcze, oparte na relatywnie licznych grupach pacjentów, ze wsparciem wybranych metod statystycznych, jak również intelektualną konsekwencję w dociekaniach naukowych. Powyższe osiągnięcie mieści się w zakresie proponowanej dziedziny i dyscypliny. Z drobnych uwag do Autoreferatu: mówimy raczej o subpopulacjach limfocytów, a nie o ich podgrupach, problem i znaczenie patofizjologiczne tzw. „rozpuszczalności” cząsteczek stanowiących punkty kontroli jest ciągle dyskutowany (formy wolne vs. związane z błonami komórkowymi, np. mikropęcherzykami błonowymi), a określenie mózgowia jako „wyspecjalizowanego ośrodka immunologicznego” jest nieco karkołomne.

Oдноśnie istotnej aktywności naukowej, według załączonej analizy bibliometrycznej, dorobek naukowy dr n. med. Rafała Pęksy stanowi (wyłączając prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego) 47 prac oryginalnych, 28 prac kazuistycznych, 2 prace poglądowe/monografie naukowe, 5 listów do redakcji, oraz 47 doniesień zjazdowych (36 krajowych i 11 międzynarodowych), o łącznym IF=219,883 (4830 pkt. MEiN). Łączna liczba cytowań wg. ISI Web of Science Core Collection wynosi 464 (449 bez autocytowań), a indeks Hirsch’a = 10 (stan na maj 2023 r.). Zasadnicza część najbardziej wartościowych prac powstała po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia doktora nauk medycznych. Dorobek ten w zupełności spełnia wymogi stawiane w postępowaniach habilitacyjnych, jest naukowo konsekwentny i spójny, w niektórych pracach Kandydat jest Autorem wiodącym.

Oprócz zainteresowań naukowych przedstawionych w cyklu prac składających się na osiągnięcie, aktywność badawcza Kandydata dotyczy również: i) badań skupiających się na ocenie szlaku sygnałowego PD-1/PD-L1 u chorych na inne, niż wymienione w osiągnięciu, nowotwory lite, ii) patologii nowotworów przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem raka jelita grubego, iii) immunohistochemicznej ewaluacji nowotworów układu moczowo-płciowego oraz kory nadnerczy, iv) molekularnych aspektów związanych z przerzutowaniem nowotworów litych do mózgu, a także subkomórkowych mechanizmów zaangażowanych w rozwój i progresję różnych typów nowotworów, oraz v) wybranych aspektów kardiopatologicznych. Badania te były w dużej mierze realizowane w ramach wielu naukowych współprac wielośrodkowych, włączając w to udział w krajowych i międzynarodowych konsorcjach naukowych. Kandydat brał czynny udział w licznych krajowych i międzynarodowych kongresach naukowych, w tym na zaproszenie organizatorów. Był recenzentem publikacji w międzynarodowych czasopismach naukowych. Uznanie budzi społeczna aktywność Habilitanta.

Pan dr n. med. Rafał Pęksa pełnił rolę wykonawcy w 4 grantach badawczych: NCN, NCBiR, MNiSW, PTO, oraz realizował badania statutowe w macierzystej Jednostce. Wielokrotnie nagradzany przez Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, również współautor wniosku patentowego. Aktywność w samodzielnym zdobywaniu funduszy na badania ze źródeł zewnętrznych powinna być przez Habilitanta poddana w przyszłości pewnej refleksji. Brak samodzielnie prowadzonych grantów naukowych skutkuje zwykle relatywnie niską liczbą publikacji z wiodącym autorstwem. Kandydat odbył naukowy staż szkoleniowy w ramach stypendium Giordano Fellowship, European Society of Pathology (ESP) – w Nottingham Breast Pathology Research Group, Nottingham City Hospital, Wielka Brytania oraz wiele krótkoterminowych staży i szkoleń specjalistycznych. Na podkreślenie zasługuje wielowymiarowa i intensywna aktywność dydaktyczna Habilitanta, związana od szeregu już lat z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym oraz z CMKP. Ponadto Habilitant był kierownikiem dwóch specjalizacji w dziedzinie patomorfologii oraz promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich. Jest Członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów (Przewodniczący O. Gdańskiego od 2022 r.), Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, European Lobular Breast Cancer Consortium oraz European Society of Pathology.

Na podstawie analizy przedstawionej mi do oceny dokumentacji, biorąc pod uwagę dorobek naukowy, dydaktyczny, osiągnięcia w zakresie kształcenia kadry medycznej, w formalnej zgodzie z zapisami Art. 219. 1. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, pozwalam sobie z pełnym przekonaniem wystąpić z wnioskiem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o

nadanie dr n. med. Rafałowi Pęksie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Siedlar