



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

ZAKŁAD BIOLOGII I GENETYKI NOWOTWORÓW  
KATEDRA PATOMORFOLOGII

Warszawa, 02.02.2024

Prof. dr. n. med. Tomasz Stokłosa  
Zakład Biologii i Genetyki Nowotworów  
Katedra Patomorfologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
*tomasz.stoklosa@wum.edu.pl*

**Recenzja osiągnięcia naukowego dr Rafała Pęksy oraz dorobku naukowego i działalności dydaktycznej i organizacyjnej w toku postępowania habilitacyjnego**

Niniejszą recenzję sporządzono na podstawie następujących dokumentów przedłożonych w formie elektronicznej lub papierowej i opatrzonych wymaganymi podpisami:

1. Autoreferat
2. Kopia dyplomu nadania stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych
3. Wykaz osiągnięć naukowych stanowiących wkład w rozwój dyscypliny
4. Analiza bibliometryczna sporządzona przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
5. Kopie sześciu publikacji wchodzące w skład osiągnięcia naukowego
6. Kopie oświadczeń współautorów

## Przedstawienie podstawowych danych o kandydacie

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego, dr n. med. Rafał Pęksa jest z wykształcenia lekarzem posiadającym specjalizację z patomorfologii. Tytuł lekarza uzyskał w roku 2005 na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku, obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMED), natomiast tytuł specjalisty patomorfologa zdobył w Laboratorium Patomorfologii Klinicznej, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w kwietniu 2012 r. Kandydat uzyskał dyplom i stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna w roku 2011, uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego GUMED. Tytuł jego rozprawy doktorskiej to: „Ekspresja E-kadheryny i -katenuiny w ogniskach pierwotnych i przerzutach raka jelita grubego. Korelacja z wybranymi parametrami klinicznymi i morfologicznymi oraz ocena wartości rokowniczej”. Promotorem był prof. dr hab. Wojciech Biernat, natomiast recenzentami byli prof. dr hab. med. Radziław Kordek oraz dr hab. med. Tomasz H. Jastrzębski. Z przedstawionych dokumentów wynika, iż kandydat nie ubiegał się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Od 2012 roku dr Rafał Pęksa jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii w GUMED, wcześniej w tej samej jednostce był doktorantem (2006-2011), a następnie asystentem (2011-2012)

Na całkowity dorobek dr Rafała Pęksy, włączając prace stanowiące osiągnięcie naukowe, składa się 47 prac oryginalnych, 28 prac kazuistycznych, 2 prace pogładowe, oraz 5 listów do redakcji o łącznej wartości współczynnika oddziaływania **IF = 219,883** oraz punktacji **MNiSW = 4830**. Prace te były cytowane około **500 razy** (w zależności od tego czy dane są wyliczone na podstawie bazy Web of Science/ Clarivate Analytics - 464 razy, czy Scopus, 511 razy), a **indeks Hirscha** dla kandydata wynosi **10/11** (ponownie w zależności od tego czy dane są wyliczone na podstawie bazy Web of Science/ Clarivate Analytics -10, czy Scopus -11). W dorobku zwraca także uwagę współautorstwo znaczącej liczby, bo niemal 50, komunikatów zjazdowych i konferencyjnych. Należy podkreślić, iż wskaźniki bibliometryczne są wysokie i przewyższają przeciętny dorobek kandydata do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinach nauk medycznych, zgodnie z wiedzą i doświadczeniem recenzenta. Co więcej, znacząco większa część dorobku naukowego została opublikowana po

doktoracie (porównując podane wskaźniki bibliometryczne >90%). Świadczy to o dobrej dynamice rozwoju naukowego po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

### Ocena osiągnięcia naukowego

Tytuł przedstawionego osiągnięcia naukowego brzmi:

„Ekspresja białek punktów kontrolnych układu odpornościowego w mikrośrodowisku wybranych nowotworów litych”

Podstawę przedstawionego osiągnięcia naukowego stanowi cykl sześciu powiązanych tematycznie prac oryginalnych, opublikowanych w latach 2016-2023, w pięciu różnych czasopismach:

- **Breast Cancer Research(2016):** “Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis”
- **Cancers(2021):** “Combined assessment of immune checkpoint regulator VISTA on tumor-associated immune cells and platelet-to-lymphocyte ratio identifies advanced germ cell tumors with higher risk of unfavorable outcomes”
- **Biomedicines(2021):** High PD-L1 expression on tumor cells indicates worse overall survival in advanced oral squamous cell carcinomas of the tongue and the floor of the mouth but not in other oral compartments.
- **Biomedicines(2022):** “Tumor budding is an independent prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma and it positive/y correlates with PD-L1 expression on tumor cells”
- **Journal of Clinical Medicine(2023):** “VISTA H-score is significantly associated with a 5-Year DFS rate in oral squamous cell carcinoma”
- **Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia (2023):** “Galectin-9 expression on tumor-associated immune cells is associated with favorable clinicopathological features and better outcomes in oral squamous cell carcinoma”

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (Impact Factor) przedstawionych sześciu publikacji wynosi **27,398** a punktacja MNiSW = **590** co zostało potwierdzone przez odpowiednią analizę bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Główną

GUMED. Wszystkie publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora.

Wiodącym tematem badań jakie przeprowadził dr R. Pęksa było zbadanie roli ekspresji cząsteczek określanych jako białka punktu kontrolnego układu odpornościowego (z ang. *checkpoint inhibitors*) w mikrośrodowisku oraz na komórkach nowotworowych wybranych nowotworów litych człowieka. Podjęte badania wpisują się najnowsze trendy badań translacyjnych w onkologii polegające na poszukiwaniu „pięt achillesowych” w komórkach nowotworowych i potencjalnych celów dla immunoterapii. Odkrycia ostatnich dwóch dekad dotyczące białek kontrolujących aktywność limfocytów T, w tym w szczególności roli osi PD-1/PD-L1 pozwoliły na wprowadzenie przełomowych terapii przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych, określanych jako inhibitory punktu kontrolnego. Okazało się to przełomem w leczeniu niektórych guzów litych, w których przed epoką inhibitorów punktu kontrolnego, próby immunoterapii kończyły się niepowodzeniem, takim najbardziej znanym przykładem jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). O randze tych odkryć, świadczy, iż przyniosły one nagrodę Nobla dla dwóch badaczy Jamesa P. Allisona i Tasuku Honjo w roku 2018. Jednak początkowy entuzjizm onkologów klinicznych został ograniczony, kiedy okazało się, iż długotrwałą odpowiedź kliniczną uzyskuje się tylko u chorych z niektórymi typami nowotworów (najogólniej można je określić jako takie, które mają wysoki poziom niestabilności genetycznej i duże obciążenie mutacjami) a nawet wtedy nie przekracza ona 20-30%. Dlatego dalsze badania nad nowo poznanymi cząsteczkami regulującymi aktywność przeciwnowotworową układu odpornościowego zasługują na priorytetowy charakter, a podjęta tematyka opublikowanego cyklu prac łącząca elementy patomorfologii, immunologii oraz onkologii klinicznej jest niezwykle nowoczesna i zasługuje na uznanie za istotny wkład w rozwój dyscypliny.

W pierwszej z prac z cyklu (*Breast Cancer Research, 2016*) oceniano ekspresję cząsteczek PD-1/PD-L1 w mikrośrodowisku przerzutów raka piersi w ośrodkowym układzie nerwowym z uwzględnieniem ich potencjalnego znaczenia prognostycznego. Uzyskane wyniki pozwoliły na postawienie wniosku o pozytywnej korelacji ekspresji tych cząsteczek z rokowaniem chorych.

W drugiej pracy (*Cancers, 2021*) oceniano ekspresję cząsteczek VISTA i PD-L1 oraz markery ogólnoustrojowego zapalenia w złośliwych guzach germinalnych jąder jak

również ich związek z systemową reakcją zapalną. Uzyskane wyniki dają szansę na wykorzystanie ocenianych biomarkerów w przyszłości do stratyfikacji ryzyka progresji tych nowotworów.

W kolejnych dwóch pracach (*Biomedicines*, 2021 i 2022) oceniano ekspresję receptorów immunologicznych punktów kontroli PD-L1 i VISTA w raku trzustki oraz w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej (w nich także ekspresję galektyny-9), korelując taką ekspresję z przeżyciem. Oceniano także cechę guza określaną jako pączkowanie (z ang. *tumor budding*). W uzyskanych wynikach dla raka trzustki zaprezentowano związek pomiędzy silnie pączkującymi nowotworami oraz ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych. W wynikach uzyskanych w badaniach nad rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej ciekawą obserwacją jest to iż znaczenie prognostyczne ekspresji PD-L1 było zróżnicowane w zależności od lokalizacji w jamie ustnej guza. Piąta praca (*Journal of Clinical Medicine*, 2023) stanowiła kontynuację badań nad rolą ekspresji cząsteczki VISTA w rakach płaskonabłonkowych jamy ustnej przy zastosowaniu barwienia immunohistochemicznego i metody oceny *H-score*. Uzyskane wyniki wskazują, iż wyższy wynik VISTA H-score może być związany z wyższym wskaźnikiem 5-letniego okresu wolnego od choroby (DFS). Ostatnia praca (*Contemporary Oncology*, 2023) stanowi kontynuację badań nad ekspresją galektyny-9 w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej.

We wszystkich publikacjach dr R. Pęksa. ma wiodący udział (zgodnie z oświadczeniami). Udział ten nie ograniczał się wyłącznie do postawienia oryginalnej hipotezy badawczej, wykonania zaplanowanych badań (morfologicznych i immunohistochemicznych) oraz analizy uzyskanych danych (co powinno być i jest oczywistym wkładem). Pewną wątpliwość budzi deklaracja kandydata przy wybranych publikacjach odnośnie roli w pozyskaniu finansowania na przeprowadzenie zaplanowanych badań oraz administracją projektem, ponieważ zgodnie z informacjami zawartymi w autoreferacie dr R. Pęksa nie ma w dorobku grantów zewnętrznych jako kierownik. Natomiast aktywna rola w przygotowaniu manuskryptów i w procesie publikacyjnym nie budzi wątpliwości. Warto też zauważyć, tylko w jednej z sześciu włączonych do cyklu publikacji dr R. Pęksa nie jest ani pierwszym ani ostatnim autorem (w trzech artykułach jest pierwszym, a w dwóch ostatnim autorem) dlatego można uznać na tej podstawie, iż **wkład dr Rafała Pęksy w całość cyklu jest wiodący**

**i nie budzący wątpliwości. Uważam, że pod względem formalnym ustawowy wymóg osiągnięcia naukowego został w pełni spełniony.**

### **Udział w projektach naukowych oraz współpraca naukowa**

Słabszą stroną w dorobku kandydata jest udział w projektach badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Nie ma wśród wymienionych w dorobku żadnego grantu, w którym dr R. Pęksa pełniłby rolę kierownika. Był natomiast wykonawcą w grantie Narodowego Centrum Nauki OPUS 13, którym kierowała dr Elżbieta Senkus- Konefka, podobną rolę pełnił także w grantie Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (KARDIO BNC, PBS2/A7/16/2013), którego liderem był dr hab. Piotr Siondalski. Był także wykonawcą w dwóch innych projektach, finansowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (N 407 283536) którego kierownikiem projektu był dr Jacek Sznurkowski oraz przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne (kierownik projektu była dr Renata Duchnowska)

Należy zauważyć, iż dr R. Pęksa uczestniczył w aktywnościach badawczych, związanych z realizacją tych projektów co zaowocowało licznymi publikacjami składającymi się na bardzo obszerny całościowy dorobek naukowy kandydata, a dotyczących takich zagadnień jak onkologiczne aspekty patologii przewodu pokarmowego oraz układu moczowo-płciowego, diagnostyka guzów kory nadnerczy, przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego ale także kardiopatologia, dotycząca przeszczepów serca. Świadczy to o wszechstronnych zainteresowaniach naukowych kandydata i pozwala mieć nadzieję, że jako samodzielny pracownik naukowy podejmie aktywne i skuteczne starania o zdobycie finansowania ze źródeł zewnętrznych.

We współpracy międzynarodowej zwraca uwagę współpraca z prestiżowym National Cancer Institute w Bethesda w USA.

### **Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę**

Dr R. Pęksa od początku swojego zatrudnienia czyli od 2006 roku jest zaangażowany w dydaktykę, prowadząc seminaria i ćwiczenia z przedmiotu Patomorfologia dla studentów medycyny III roku na kierunku lekarskim w GUMED,

zarówno w języku polskim jak i angielskim (dla studentów English Division), które wg informacji podanej przez kandydata są oceniane bardzo dobrze przez 90% studentów.

Był także wykładowcą na kursach specjalizacyjnych z patomorfologii w tematyce histopatologia onkologicznej.

Dr R. Pęksa pełnił rolę promotora pomocniczego w dwóch zakończonych przewodach doktorskich oraz funkcję kierownika specjalizacji w dziedzinie patomorfologia dla dwojga specjalizantów (od roku 2021).

Od 2007 roku dr R. Pęksa jest członkiem Polskiego Towarzystwa Patologów, od 2010 roku także European Society of Pathology, a od 2015 roku Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Oprócz towarzystw naukowych dr R. Pęksa jest członkiem grupy roboczej European Lobular Breast Cancer Consortium, w której działa od 2019 roku jako patolog, a jego działalność ma na celu poznanie czynników genetycznych i biochemicznych leżących u podstaw inwazyjnego zrazikowego raka piersi.

Dr R. Pęksa jest laureatem ośmiu nagród Rektora GUMED, w tym sześciu zespołowych i dwóch specjalnych, przyznanych w latach 2016-2022.

Zwraca uwagę element działalności społecznej, tj. uczestnictwo w cyklu badań profilaktycznych „Białe Soboty” organizowanym przez Klinikę Chirurgii Onkologicznej GUMED.

W podsumowaniu osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę widoczne jest znaczące zaangażowanie w dydaktykę jak również promowanie młodej kadry naukowej.

### **Wniosek końcowy**

Dr Rafał Pęksa przedstawił w swoim dorobku cykl sześciu (6) artykułów naukowych powiązanych ze sobą tematycznie i opublikowanych w recenzowanych i punktowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Prace te zostały ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami i opatrzone stosownymi oświadczeniami współautorów potwierdzającymi wiodącą rolę kandydata w przedstawionych pracach.

Wszystkie publikacje zebrane w cyklu, wskazują na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wnoszą znaczący wkład w rozwój dyscypliny naukowej. Dlatego w mojej opinii dr Rafał Pęksa spełnia wymagania określone w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz ustawy z dnia 3 lipca 2018 r). **Podsumowując moją pozytywną recenzję, na podstawie oceny dorobku naukowego i przedstawionego osiągnięcia naukowego mam zaszczyt przedłożyć Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o nadanie doktorowi Rafałowi Pęksa stopnia doktora habilitowanego.**



Prof. dr Tomasz Stokłosa