

Prof. Karina Jahnz-Różyk  
Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych,  
Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej  
Wojskowy Instytut Medyczny-PIB  
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

Warszawa, dnia 30.12. 2022 roku

Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora  
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o  
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne dr. n. med.  
Krzysztofowi Specjalskiemu

Recenzji dokonano w związku z powołaniem na recenzenta uchwałą Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nr 267/2023 z dnia 26 października 2023 roku (Znak: WLN.5010.612.2023).

Pan Krzysztof Specjalski jest absolwentem wydziału lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku, którą ukończył w 2004 roku.

W latach 2004 -2005 odbył staż podyplomowy w Akademickim Centrum Klinicznym w Gdańsku, a w latach 2005-2009 odbył Dienne Studia Doktoranckie

w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Aktualnie posiada dwa miejsca zatrudnienia –jedno w Klinice Pneumonologii i Alergologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, w którym pracuje od 2005 roku, a drugie w Klinice Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w którym pracuje od 2012 roku, aktualnie na stanowisku adiunkta.

Kandydat jest specjalistą w zakresie chorób wewnętrznych i alergologii. W 2010 roku uzyskał w macierzystej uczelni stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „ Rola zakażeń *Chlamydia pneumoniae* i *Mycoplasma pneumoniae*” w przebiegu astmy u chorych mieszkających na terenie województwa pomorskiego”.

#### **I. Wykaz publikacji, stanowiący osiągnięcia naukowe**

Osiągnięcia naukowe Habilitanta, wynikające z art. 219 W.ust.1 pkt.2 Ustawy - Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce stanowi cykl czterech prac, pod wspólnym tytułem „ Ekspresja mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej prowadzonej w chorobach alergicznych” . Cykl , o łącznej punktacji MEIN = 335 i współczynnikiem oddziaływania (IF) =12,471, obejmuje następujące publikacje:

1. Krzysztof Specjalski, Ewa Jassem: MicroRNAs: Potential biomarkers and targets of therapy in allergic diseases? Arch Immunol Ther Exp 2019; 67: 213-223;
2. Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Ryszard Pawłowski, Marta Chełmińska, Ewa Jassem: Changes in the expression of microRNA in the buildup phase of wasp venom immunotherapy: a pilot study. Int Arch Allergy Immunol 2016; 170: 97-100;

3. Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Ryszard Pawłowski, Maciej Zieliński, Piotr Trzonkowski, Michał Pikuła, Ewa Jassem: Changing microRNA expression during threemonth wasp venom immunotherapy. *Immunol Invest* 2019; 48: 835-843;

4. Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Jan Romantowski, Ryszard Pawłowski, Ewa Jassem, Marek Niedożytko: miRNA profiles change during pollen immunotherapy irrespective of clinical outcome. *Immunotherapy* 2022; 14: 433-444.

Podjęcie tematu wpływu alergenowo-swoistej immunoterapii na ekspresję mikroRNA u chorych uczulonych na alergeny wziewne i jady owadów błonkoskrzydłych należy uznać za nowatorskie i mieszczące się w nurcie badań światowych, w których poszukuje się markerów zapalenia w różnych chorobach alergicznych. W mojej ocenie Habilitant podjął się trudnego zadania zwłaszcza, że cele szczegółowe dzieła zostały zrealizowane w oparciu o trudny model badawczy, jakim jest poszukiwanie markerów, które wskazywałyby na przywrócenie tolerancji immunologicznej u pacjentów poddawany swoistej immunoterapii.

W ostatnich latach w literaturze medycznej pojawiły się liczne publikacje pokazujące, że małe, niekodujące cząsteczki RNA o długości 18–22 nukleotydów i wysoce konserwatywne podczas ewolucji mogą być jednym z mechanizmów regulacyjnych ekspresji genów. Cząsteczki te uczestniczą, między innymi w procesach przekazywania sygnału, proliferacji i różnicowanie komórek, apoptozie i reakcji na stres. Wykazano, że w chorobach alergicznych występują specyficzne profile mikroRNA takie, jak miR-21, miR-223, miR-146a, miR-142-5p, miR-142-3p, miR-146b, miR-155, które odpowiadają za zwiększenie wydzielania i promowanie różnicowania komórek w kierunku limfocyta Th2.

Możliwe jest więc, że cząsteczki mikroRNA mogą być biomarkerami chorób atopowych lub nawet miejscem celowanych terapii.

Badania Habilitanta stanowią istotny wkład w rozwój relatywnie nowej dziedziny -transkryptomiki, w której wykorzystuje się, między innymi, techniki pozwalające na wykrywanie i ocenianie ilości różnych typów cząsteczek RNA.

Doktor Krzysztof Specjalski wyznaczył w swoim dziele naukowym jeden cel zasadniczy, to jest określenie ekspresji wybranych mikroRNA u chorych poddawanych immunoterapii alergenowej oraz sześć celów szczegółowych, do których zaliczył:

1. Wytypowanie cząstek mikroRNA podlegających ekspresji w grupie chorych z alergią na jad osy i mogących odgrywać istotną rolę w patomechanizmie chorób alergicznych lub rozwoju tolerancji immunologicznej;
2. Porównanie ekspresji mikroRNA u chorych na alergię na jad osy i osób zdrowych;
3. Ocenę zmian ekspresji wybranych mikroRNA u chorych z alergią na jad osy poddawanych immunoterapii swoistej ;
4. Porównanie ekspresji mikroRNA u chorych na alergiczny nieżyt nosa z alergią na pyłek traw i osób zdrowych;
5. Ocenę zmian ekspresji wybranych mikroRNA u chorych z alergicznym nieżytem nosa poddawanych immunoterapii swoistej pyłkami traw ;
6. Określenie związku pomiędzy ekspresją wybranych mikroRNA a odpowiedzią na immunoterapię pyłkami traw u chorych z alergicznym nieżytem nosa.

W pierwszej publikacji Habilitant dokonał na podstawie 341 publikacji analizy cząsteczek mikroRNA, podlegających zmienionej ekspresji w chorobach alergicznych, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na równowagę Th1/Th2 lub promujących rozwój tolerancji immunologicznej.

Wynikiem pracy było wytypowanie cząsteczek mikroRNA, związanych z dojrzewaniem i polaryzacją limfocytów T (miR-21, miR-19a, miR-210), nasiloną sekrecją cytokin Th2 (miR-1248, miR-146b, miR-155, let-7), obniżoną sekrecją cytokin Th1 (miR-513-5p, miR-625-5p), kontrolą funkcji eozynofiliów (miR-21, miR-223), regulacją funkcji mięśni gładkich oskrzeli w astmie (miR-140-3p, miR-708, miR-142-3p).

W pracy nr 2, która była kontynuacją publikacji nr 1 Habilitant wykazał, że w czasie wstępnego kursu immunoterapii swoistej jadem osy zmienia się ekspresja cząstek mikroRNA, regulujących m.in. syntezę cytokin Th2 oraz tolerogennych: IL-10 oraz TGF- $\beta$ .

W publikacji nr 3 autorzy wykazali, że ekspresja miR-601 oraz miR-1201 jest odmienna u osób z alergią na jad osy w porównaniu z osobami zdrowymi oraz, że w czasie immunoterapii, zarówno po kursie wstępnym, jak i w czasie kursu podtrzymującego dochodzi do zmian ekspresji mikroRNA, związanych z regulacją zapalenia typu Th2.

Czwarta publikacja, dotycząca zachowania się cząstek mikroRNA u chorych uczulonych na alergeny wziewne, poddawanych swoistej immunoterapii była poszukiwaniem różnic i podobieństw w zachowaniu się przedmiotowych markerów w odniesieniu do immunoterapii swoistej, prowadzonej u chorych, uczulonych na jady owadów błonkoskrzydłych. Autorzy wykazali, że chorzy na alergiczny nieżyt nosa charakteryzują się zwiększoną ekspresją miR-136, miR-208, miR-190, a w czasie prowadzonej immunoterapii swoistej występuje

zmniejszenie ekspresji mikroRNA, powiązanych z zmianą równowagi Th1/Th2, choć zmiana ta nie ma związku z kliniczną odpowiedzią na leczenie.

Należy podkreślić, że opublikowane artykuły naukowe stanowią odpowiedź na wyznaczone przez Habilitanta cele naukowe.

Doktor Krzysztof Specjalski dołączył do autoreferatu listę 130 współczesnych pozycji piśmiennictwa, które były wykorzystane przy tworzeniu publikacji i w mojej ocenie wzbogacają one istotnie treść tego dokumentu.

Podsumowując tę część oceny należy stwierdzić:

1. Cykl przedstawionych do oceny prac stanowi spójne dzieło naukowe o łącznej wartości IF=12,471 i 335 punktów MEiN.
2. Publikacje obejmują problematykę określenie roli ekspresji wybranych mikroRNA u chorych poddawanych immunoterapii alergenowej.
3. Habilitant określił swój udział w publikacjach, wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz dołączył do dokumentacji podpisane oświadczenia, potwierdzające stosowny udział współautorów w publikacjach, stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitanta.
4. Kierował projektem pt. *Analiza ekspresji wybranych mikroRNA w czasie immunoterapii alergenowej jadem osy* finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (2017/01/X/NZ5/01044), którego wyniki stanowią znaczącą część dorobku naukowego Habilitanta i przedstawionego mi do recenzji dzieła.
5. Przedstawiony cykl publikacji należy uznać za wnoszący istotny udział w rozwój nauki polskiej i światowej w dziedzinie alergologii.

**II. Informacje o wykazaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną , realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury , w szczególności zagranicznej.**

Doktor Krzysztof Specjalski wykazuje się istotną aktywnością naukową, realizowaną w więcej niż jednej uczelni.

Należy tu wymienić:

1. Projekt POLKAAS – POLska, które jest badaniem wielośrodkowym (Białystok, Gdańsk, Katowice, Kraków, Łódź, Warszawa), a którego celem jest poznanie uwarunkowań genetycznych, epigenetycznych, immunologicznych oraz metabolomiki chorób dróg oddechowych, zaostrzanych astmą (NERD);
2. Wielośrodkowe badanie „Występowanie nowotworów u chorych poddawanych immunoterapii swoistej jadami owadów” (Białystok, Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, Lubin, Łódź, Warszawa, Wrocław, Zabrze);
3. Członkostwo w międzynarodowej organizacji ARIA Group (ang. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

Udział Habilitanta w wymienionych projektach jest powiązany z aktywnością publikacyjną Kandydata.

*Podsumowując tę część opinii należy uznać, że wymienione w punkcie II kryterium Ustawy w postępowaniu habilitacyjnym jest spełnione.*

**III. Informacje o osiągnięciach dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę.**

Doktor Krzysztof Specjalski wykazał w autoreferacie swoje osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne i popularyzujące naukę.

1. Osiągnięcia dydaktyczne obejmują:

- \* zajęcia dydaktyczne (seminaria i ćwiczenia) z przedmiotu „Alergologia” dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz English Division GUMed, zajęcia dydaktyczne z przedmiotu „Choroby wewnętrzne” dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz English Division GUMed, zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia) dla studentów kierunku lekarsko-dentystycznego, zajęcia fakultatywne z zakresu alergologii (wykłady, ćwiczenia) dla studentów Wydziałów: Lekarskiego, Farmacji oraz Nauk o Zdrowiu,
- \* uzyskanie dyplomu uznania od Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dla najlepiej ocenianego nauczyciela w roku akademickim 2021/2022,
- \* kierowanie specjalizacją dwojga lekarzy w zakresie alergologii (dr n. med. Karolina Kita, dr n. med. Jan Romantowski), jednego lekarza w zakresie chorób wewnętrznych (lek. Ewelina Harcęko-Zielińska),
- \* prowadzenie staży cząstkowych dla lekarzy specjalizujących się w zakresie alergologii lub chorób wewnętrznych,
- \* prowadzenie wykładów na kursach dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie alergologii oraz dla diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w dziedzinie immunologii, w tym był kierownikiem kursów specjalizacyjnych („*Diagnostyka chorób alergicznych*”, „*Choroby obturacyjne – astma i POChP*”) dla lekarzy w trakcie specjalizacji z alergologii lub chorób płuc oraz kierownikiem kursów specjalizacyjnych „*Choroby autoimmunizacyjne i alergiczne. Zaburzenia*



*rozrodu na tle immunologicznym” dla diagnostów laboratoryjnych w trakcie specjalizacji z immunologii,*

- \* pełnienie roli promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lek. Mariki Gawinowskiej (tytuł rozprawy: *„Analiza porównawcza doustnej próby prowokacji aspirynowej i laboratoryjnego testu aktywacji bazofilów u osób diagnozowanych w kierunku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy”*).

## 2. Osiągnięcia organizacyjne obejmują:

- współpracę z Europejską Siecią Szpitali Wolnych od Tytoniu (ang. *European Network of Smoke-Free Hospitals, ENSH*).

W ramach grantu przyznanego ENSH przez Komisję Europejską w dniu 25.05.2007r. był organizatorem w Gdańsku konferencji, promującej ideę zakazu palenia tytoniu na terenie szpitali. W jej wyniku Akademickie Centrum Kliniczne w Gdańsku (obecnie: Uniwersyteckie Centrum Kliniczne) zostało pierwszym w Polsce szpitalem- członkiem ENSH.

- współpracę ze środowiskiem pneumonologów francuskich

Wielokrotnie uczestniczył aktywnie w konferencjach naukowych polskich i francuskich pulmonologów, których celem była wymiana doświadczeń klinicznych i naukowych. W ramach przedmiotowej współpracy był organizatorem Polsko-Francuskiej Konferencji Pulmonologicznej, która odbyła się w 2011r. w Gdańsku.

### 3. Osiągnięcia popularyzujące naukę

Wśród osiągnięć popularyzujących naukę Habilitant wskazał na aktywne uczestnictwo w kilku imprezach „Piknik na Zdrowie” organizując z pomocą członków Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Klinice Alergologii stoisko, w którym udzielano mieszkańcom Trójmiasta porad w zakresie profilaktyki, symptomatologii i diagnostyki chorób alergicznych.

#### IV. Inne ważne i informacje

1. Habilitant posiada istotny całkowity dorobek naukowy, na który składają się:
  - a) autorstwo (po doktoracie) 25 prac, w tym 13 oryginalnych, 4 poglądowych, 2 kazuistycznych, 4 rozdziałów w książkach i monografiach, współautorstwo 21 streszczeń zjazdowych,
  - b) całkowita punktacja IF (z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład dzieła) wynosi 57,145,

- c) całkowita punktacja MEiN (z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład dzieła) wynosi 1114,
- d) liczba cytowań (bez autocytowań): wg bazy *Scopus* - 400; wg *Web of Science* – 246, h-index wynosi 8 (wg *Web of Science*) oraz 10 (wg *Scopus*).

2. Oprócz dzieła, stanowiącego podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, w dorobku naukowym dr Specjalskiego znajdują się inne publikacje, wskazujące na aktywność naukową w innych obszarach alergologii, na przykład w poszukiwaniu nowych markerów astmy oskrzelowej, badania nadwrażliwości na leki i innych. Wyniki badań były publikowane w renomowanych, impaktowanych czasopismach takich, jak „Lung”, „J.Athma”, „Front. Med”.

3. Jest członkiem wielu Towarzystw Naukowych:

- a) od 2010 r. jest członkiem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA). W kadencji 2015-2018 był członkiem Komisji Rewizyjnej Oddziału Gdańskiego PTA. W kadencji 2018-2021 oraz obecnej (2021-2024) jest członkiem zarządu i skarbnikiem Oddziału Gdańskiego PTA. W kadencji 2021-2024 jest delegatem na Zjazd PTA,
- b) od 2006 r. jest członkiem *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), członkiem grupy ARIA,
- c) jest przedstawicielem Polski w *European Network of Smoke-Free Hospitals* (ENSH) w latach 2006-2008,

- d) był członkiem *European Respiratory Society* (ERS) w latach 2006-2012,
- e) jest członkiem Pomorskiego Towarzystwa Przeciwytoniowego od 2006r.

4. Uzyskał za działalność naukową nagrody i wyróżnienia:

- a) Nagrodę Rektora GUMed za obronę z wyróżnieniem oraz publikację wyników pracy doktorskiej (2011),
- b) Nagrodę Zespołową II Stopnia Rektora GUMed za współautorstwo pracy pt. *In vitro evaluation of the allergic potential of antibacterial peptides: camel and citropin* (2016),
- c) Silver Grant *European Respiratory Society* za doniesienie zjazdowe pt. *Influence of passive smoking in childhood on asthma development* (2008).

### **Wnioski końcowe**

1. Dr n med. Krzysztof Specjalski posiada stopień doktora, uzyskany na podstawie przepisów obowiązujących w polskim systemie prawa.
2. Przedłożył do recenzji cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji, stanowiących oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wnoszący istotny wkład w badania nad rolą mikroRNA w alergologii.
3. W pracach współautorskich wyodrębnił własny, merytoryczny udział w ich powstawaniu.
4. Wykazał się aktywnością naukową, realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w tym zagranicznej.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzam, że Habilitant spełnia wymogi Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, z późn.zm), stawiane kandydatom do nadania stopnia doktora habilitowanego przedstawiam Wysockiej Radzie Medycznej Uniwersytetu Gdańskiego pozytywną ocenę dorobku naukowego dr Krzysztofa Specjalskiego celem dalszego procedowania postępowania habilitacyjnego.

Z poważaniem,

Prof. Karina Jahnz-Różyk