

Recenzja
dorobku naukowego dr med. Krzysztofa Specjalskiego
w związku z postępowaniem habilitacyjnym prowadzonym przez Radę Nauk Medycznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

1. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu habilitanta

2004r. - 2005r. staż podyplomowy w Akademickim Centrum Klinicznym – Szpitalu AMG w Gdańsku
2005r. - 2009r. Dnienne Studia Doktoranckie, Gdański Uniwersytet Medyczny
2005r. – Klinika Pneumonologii i Alergologii; Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
2012r. – Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego; stanowisko: adiunkt

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe oraz tytuł rozprawy doktorskiej

2004r. dyplom lekarza (Akademia Medyczna w Gdańsku)
2010r. stopień doktora nauk medycznych (Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski) na podstawie rozprawy pt. „*Rola zakażeń Chlamydia pneumoniae i Mycoplasma pneumoniae w przebiegu astmy u chorych mieszkających na terenie województwa pomorskiego*”
2011r. tytuł specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych
2015r. tytuł specjalisty w zakresie alergologii

3. Analiza bibliometryczna (z dnia 04.04.2023)

Po doktoracie dorobek naukowy habilitanta zwiększył się o 25 prac, w tym 13 oryginalnych, 4 poglądowych, 2 kazuistycznych oraz o 4 rozdziały w książkach i monografiach oraz o 21 streszczeń zjazdowych.

Całkowita punktacja IF (z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład dzieła): 57,145, całkowita punktacja MEiN (z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład dzieła)– 1114; liczba cytowań (bez autocytowań): wg bazy *Scopus* - 400; wg *Web of Science* – 246; Index Hirscha wynosi 8 (wg *Web of Science*) oraz 10 (wg *Scopus*).

Recenzent artykułów naukowych w czasopismach medycznych takich jak: *European Respiratory Journal, Inflammation, Journal of Asthma, Journal of Immunology Research, African Journal of Biotechnology, European Journal of Dermatology, International Journal of Molecular Sciences, Innate Immunity, Advances in Respiratory Medicine, Allergologia et Immunopathologia, Journal of Medical Microbiology, Journal of Asthma and Allergy,*

4. Ocena osiągnięcia naukowego zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

Osiągnięcie naukowe pt.: „*Ekspresja mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej prowadzonej w chorobach alergicznych.*” stanowi zbiór czterech powiązanych tematycznie publikacji zawierający artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR) o łącznej punktacji IF: 12,471, MEiN: 335.

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 three-month wasp venom immunotherapy." *Immunol Invest* 2019; 48: 835-843.

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

Cykl czterech prac, stanowiących osiągnięcie naukowe dr med. Krzysztofa Specjalskiego dotyczy badań ekspresji wybranych mikroRNA u chorych poddawanych immunoterapii alergenowej. Badania obejmowały porównanie ekspresji wybranych mikroRNA u chorych na alergię na jad osy i osób zdrowych oraz ocenę zmian ekspresji mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej. W drugim cyklu badań przeprowadzono ocenę ekspresji wybranych mikroRNA u chorych na alergiczny nieżyt nosa z alergią na pyłek traw i osób zdrowych oraz w czasie immunoterapii pyłkami traw. Analizowano również związek pomiędzy ekspresją wybranych mikroRNA a odpowiedzią na immunoterapię pyłkami traw u badanych chorych.

Pierwsza w cyklu prac, będących osiągnięciem naukowych dr med. Krzysztof Specjalskiego jest pracą poglądową, a pozostałe trzy mają status prac oryginalnych. W pierwszej pracy przeprowadzono przegląd piśmiennictwa dostępnego w bazach *PubMed*, *Medline* i *Scopus* i z ponad 340 prac wybrano blisko 100 do dalszej analizy, której celem było wytypowanie cząstek mikroRNA podlegających zmienionej ekspresji w chorobach alergicznych, w szczególności wpływających na równowagę Th1/Th2 lub promujących rozwój tolerancji immunologicznej. Dr med. Krzysztof Specjalski opisał cząstki mikroRNA związane z dojrzewaniem i polaryzacją limfocytów T (miR-21, miR-19a, miR-210), z nasiloną sekrecją cytokin Th2 (miR-1248, miR-146b, miR-155, let-7), z obniżoną sekrecją cytokin Th1 (miR-513-5p, miR-625-5p), z kontrolą funkcji eozynofiliów (miR-21, miR-223) oraz z regulacją funkcji mięśni gładkich oskrzeli w astmie (miR-140-3p, miR-708, miR-142-3p).

Celem drugiej, oryginalnej pracy była analiza mikroRNA u chorych uczulonych na jad osy. Badania przeprowadzone zostały u 7 chorych, którzy wcześniej rozwinęli reakcję anafilaktyczną III lub IV stopnia w klasyfikacji Muellera po użądleniu przez osę i po potwierdzeniu uczulenia testami skórnymi i badaniem swoistych IgE we krwi zakwalifikowanych do odczulania. U badanych chorych oznaczano techniką RT-PCR ekspresję 740 cząstek mikroRNA, po uprzedniej izolacji RNA z pełnej krwi. Spośród wszystkich badanych cząstek mikroRNA oceniano ekspresję 440, potwierdzonych u przynajmniej trzech chorych przed rozpoczęciem kursu wstępnego immunoterapii jadem osy i po 24 godzinach po jego ukończeniu. Dr med. Krzysztof Specjalski wykazał przynajmniej dwukrotny wzrost ekspresji 33 cząstek mikroRNA i przynajmniej dwukrotną redukcję ekspresji innych 34 cząstek mikroRNA po 24 godzinach immunoterapii swoistej. Istotnie statystycznie były wzrosty ekspresji miR-299, miR-29c oraz redukcje ekspresji miR-370, miR-539, miR-502-5p. Badane cząstki mikro RNA związane są z regulacją zapalenia typu Th2 i aktywnością tolerogenną oraz wpływają na ekspresję receptora dla TGF2- β i aktywność TGF2- β i na syntezę IL-10, IL-13, IL-6, jak również związane są z proliferacją limfocytów T_{reg} i syntezą receptora dla IL13. Na podstawie uzyskanych wyników badań autor wysuwa wnioski, że po 24 godzinach immunoterapii swoistej jadem osy zmienia się ekspresja cząstek mikroRNA regulujących m.in. syntezę cytokin Th2 oraz tolerogenny: IL-10 oraz TGF- β .

Znaczenie pracy dr med. Krzysztofa Specjalskiego podkreśla fakt, że było to pierwsze publikowane badanie dotyczące oceny ekspresji mikroRNA w czasie immunoterapii jadem osy, wskazującym na

zmiany w ekspresji cząstek mogących wpływać na rozwój tolerancji immunologicznej, która może się już rozpoczynać bardzo wcześnie, po kursie immunoterapii wstępnej.

W kolejnej pracy wyznaczony cel dotyczył oceny ekspresji wybranych mikroRNA u chorych uczulonych na jad osy w porównaniu do osób zdrowych oraz badania zmienności ekspresji mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej jadem osy. Badanie zostało przeprowadzone u 5 osób uczulonych na jad osy i zakwalifikowanych do immunoterapii swoistej oraz 5 osób zdrowych. Ekspresje wybranych 96 cząstek mikroRNA u chorych odczulanych jadem osy badano przed immunoterapią, po 24 godzinach od kursu wstępnego oraz po 3 miesiącach kursu podtrzymującego. W wynikach badań stwierdzono, że spośród 96 oznaczonych cząstek mikroRNA, dwie (miR-601, miR-1201) miały zmienną statystycznie mniejszą ekspresję u chorych z alergią na jad osy w porównaniu z osobami zdrowymi, zarówno przed rozpoczęciem immunoterapii jak i w trakcie odczulania. Okazało się, że badana cząstka miR-601 wpływa na funkcję IL-6, IL-17, IL-8 oraz na syntezę receptorów dla IL-1 i TGF- β . Może mieć więc wpływ na rozwój procesu zapalnego. Ponadto po zakończeniu kursu wstępnego, czyli po 24 godzinach immunoterapii wykazano m.in. wzrost ekspresji tolerogennego miR-143, miR-1303, miR-1201 oraz spadek miR-342, kontrolującego funkcję limfocytów T_{reg} . Obserwowane zmiany utrzymywał się jeszcze po 3 miesiącach kursu podtrzymującego odczulanie, kiedy dodatkowo wystąpiła ekspresja innych cząstek. Po 3 miesiącach kursu podtrzymującego doszło do zmniejszenia ekspresji miR-591, miR-643, miR-375 i miR-182. Cząstka miR-182 reguluje proliferację i różnicowanie limfocytów T, w tym limfocytów T_{reg} , natomiast miR-375 powoduje poprzez czynnik transkrypcyjny KLF4 (ang. *Kruppel-like factor 4*) zmniejszenie ekspresji GM-CSF, eotaksyny, IL-4 oraz IL-13.. Dr med. Krzysztof Specjalski na podstawie uzyskanych wyników badań formułuje następujące wnioski: 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. Niezwykle interesujące wyniki badań nie umniejsza fakt obserwowanych różnic ekspresji cząstek mikroRNA w porównaniu do wcześniej publikowanej pracy, badanych po 24 godzinach immunoterapii, które później po 3 miesiącach odczulania stawały się podobne. Obserwowane różnice autor tłumaczy małą liczebnością grup badanych oraz prawdopodobnie osobniczą zmiennością mechanizmów tolerancji immunologicznej. Ponadto po roku prowadzonej skutecznej immunoterapii jadami owadów, potwierdzonej próbami prowokacyjnymi, w jedynej dotąd publikowanej pracy inni autorzy nie wykazali statystycznie znamiennych zmian w ekspresji mikroRNA w porównaniu do wyników przed rozpoczęciem odczulania (Karpíński i wsp. J Investig Allergfol Clin Immunol 2019; 29:206-212)

Celem ostatniej prezentowanej pracy było porównanie ekspresji wybranych cząstek mikroRNA u osób z alergicznym nieżytem nosa, uczulonych na pyłek traw i osób zdrowych oraz ocena zmian ekspresji wybranych mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej pyłkami traw. Ponadto habilitant w prezentowanym badaniu poszukiwał odpowiedzi na pytanie dotyczące związku między odpowiedzią kliniczną na odczulanie a ekspresją wybranych mikroRNA. Do grupy badanej włączono 16 dorosłych chorych na alergiczy nieżyt nosa, z potwierdzoną testami skórnymi i/lub obecnością swoistych IgE we krwi alergią na pyłki traw. W grupie badanej u 13 osób prowadzono immunoterapię swoistą, a 3 osoby leczono jedynie objawowo. Grupę kontrolną stanowiło 7 zdrowych dorosłych bez chorób alergiczych i innych chorób przewlekłych. Badania ekspresji wybranych 48 cząstek mikroRNA oznaczono techniką RT-PCR po uprzedniej izolacji z pełnej krwi RNA. Krew pobierano od uczestników poddawanych immunoterapii przed rozpoczęciem leczenia oraz po 4 dawkach podtrzymujących, a u leczonych objawowo krew pobierano w tych samych przedziałach czasowych;

w grupie kontrolnej – jednorazowo. Badania wykazały zwiększoną ekspresję miR-136, miR-208 oraz miR-190, spośród 48 oznaczanych cząstek mikroRNA w grupie chorych z alergicznym nieżytem nosa. Uzyskane wyniki badań potwierdziły wcześniejsze doniesienia dotyczące wzrostu u chorych na alergiczny nieżyt nosa ekspresji cząstki miR-190, której przypisuje się, na podstawie badań w modelu zwierzęcym przeciwwzapalną aktywność, poprzez blokowanie działania prozapalnych cytokin: IL-6, TNF- α oraz indukcję przeciwwzapalnej IL-10. MiR-136 przeciwnie wykazuje prozapalny efekt wpływając na syntezę IL-1, IL-6, TNF- α oraz czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. W czasie immunoterapii stwierdzono istotne zmniejszenie ekspresji miR-498, miR-21, miR-22, miR-30a-5p oraz miR-19a, cząstek mikroRNA wpływających na rozwój zapalenia typu Th2, co może mieć związek z indukcją tolerancji w czasie immunoterapii, poprzez zahamowanie prozapalnych mechanizmów prowadzących do reakcji na alergeny w okresie pylenia. W prezentowanym badaniu stwierdzono również w czasie swoistej immunoterapii redukcję ekspresji miR-28-3p, miR-323-3p oraz miR-203, cząstek mikroRNA związanych z rozległością i nasileniem reakcji alergicznej w astmie i atopowym zapaleniu skóry. Ponadto w czasie immunoterapii obserwowano istotne zmniejszenie ekspresji miR-146a, która podlega zwiększonej ekspresji w ANN i astmie i koreluje z eozynofilią krwi obwodowej oraz ciężkością objawów astmy. Jakkolwiek inni autorzy obserwowali przeciwnie wzrost miR-146a w czasie immunoterapii swoistej alergenami roztoczy kurzu domowego. Czy uzyskane odwrotne wyniki badań może tłumaczyć inny stosowany w immunoterapii alergen oraz całoroczny vs sezonowy charakter objawów wymaga dalszych wyjaśnień. W badaniach dr med. Krzysztofa Specjalskiego w czasie immunoterapii alergenem pyłków traw obserwowano również zmniejszenie ekspresji niektórych cząstek o aktywności przeciwwzapalnej, m.in. miR-181a (promującej IL-10 i TGF- β na drodze PI3K/Akt) oraz cząstek z rodziny let-7 (blokujących syntezę IL-13). Obserwowane zjawisko autor tłumaczy zjawiskiem pętli sprzężeń zwrotnych, a mianowicie jeżeli proces zapalny pobudza mechanizmy go ograniczające, jego wygaszenie zmniejsza wtórnie syntezę cząstek przeciwwzapalnych. Badanie efektów klinicznych stosowanej immunoterapii oceniano przy użyciu ankiety ACS, która pozwoliła wyróżnić grupę osób z dobrą i słabą odpowiedzią na odczulanie. Grupy nie różniły się istotnie ekspresją żadnego z badanych mikroRNA, co może się wiązać, jak uważa autor z metodologią prowadzonego badania i pobierania krwi przed i tylko po roku prowadzonej immunoterapii, a jak wiadomo u niektórych odczulanych chorych poprawa może wystąpić dopiero po 2 lub 3 sezonie odczulania. W prezentowanej pracy dotyczącej badania ekspresji cząstek mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej u chorych na nieżyt alergiczny uczulonych na pyłki traw stwierdzono, że chorzy z ANN charakteryzują się zwiększoną ekspresją miR-136, miR-208, miR-190 oraz w czasie immunoterapii swoistej obserwowano istotne zmniejszenie ekspresji mikroRNA związanych z zapaleniem typu Th2 oraz zwiększenie ekspresji mikroRNA związanych z równowagą Th1/Th2. Jak również nie wykazano różnic w ekspresji mikroRNA między chorymi dobrze i słabo odpowiadającymi na leczenie.

Prezentowane 4 prace, stanowiące osiągnięcie naukowe pt.: „*Ekspresja mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej prowadzonej w chorobach alergicznych.*” ma zwarty charakter, merytorycznie ze sobą ściśle powiązany, wskazując na logiczny cel badawczy i równocześnie drogę rozwoju naukowego habilitanta, dr med. Krzysztofa Specjalskiego. Prace mają nowatorski charakter, o czym świadczy pierwsza w świecie z 2016 roku publikacja, dotycząca ekspresji cząstek mikroRNA u chorych uczulonych na jad owadów poddanych swoistej immunoterapii. Cykl prezentowanych publikacji ma dużą wartość poznawczą, poszerzając naszą wiedzę nad znaczeniem i rolą niekodujących cząstek mikroRNA w reakcji alergicznej, w mechanizmie rozwoju procesu zapalnego oraz ich znaczenia w wytworzeniu tolerancji immunologicznej w czasie swoistej immunoterapii. Prowadzone przez dr med.

Krzysztofa Specjalskiego badania wyprzedzają przyszłość, o czym świadczy wykazanie przez niego przed kilkoma już laty ekspresji cząstek mikroRNA, którym dopiero niedawno przypisano miejsce w łańcuchu wzajemnych powiązań i wpływów w procesach immunologicznych leżących u podłoża reakcji alergicznej. Wyniki prowadzonych przez dr med. Krzysztofa Specjalskiego badań mogą mieć w przyszłości praktyczne znaczenia w rozpoznawaniu różnych postaci, fenotypów chorób alergicznych z wykorzystaniem mikroRNA jako ich biomarkerów oraz w prowadzeniu nowoczesnej terapii z wykorzystaniem mikroRNA lub ich antagomirów.

5. Pozostały dorobek naukowy

Pozostały dorobek naukowy stanowią liczne prace dotyczące dwóch głównych tematów badawczych, a mianowicie badania biomarkerów astmy oraz badania nadwrażliwości na leki. Pierwszy temat obejmuje 3 publikacje poświęcone badaniom oceniającym białko chitynazopodobne YKL-40 jako markera astmy oraz jego związek z poszczególnymi fenotypami zapalnymi i klinicznymi. Prowadzone badania wykazały zwiększone stężenie YKL-40 w surowicy krwi chorych w porównaniu do osób zdrowych, jakkolwiek nie korelowało z ciężkością choroby, stopniem kontroli objawów czy też innymi powszechnie stosowanymi biomarkerami (IgE). W innym projekcie, przeprowadzonym w większej grupie chorych na astmę obserwowano różnice w poziomie YKL-40 pomiędzy odmiennymi fenotypami choroby, wskazując na korelacje stężenia YKL-40 z występowaniem zaostrzeń, brakiem kontroli astmy, wiekiem chorych oraz odwrotnie koreluje z FEV1. Najwyższe poziomy YKL-40 stwierdzono w fenotypie astmy związanej z otyłością. W ostatnio tzn., publikowanej w 2023 roku pracy poglądowej habilitant podsumowuje wyniki swoich i prowadzonych przez innych autorów badań, wskazując, że w związku z niską swoistością białka YKL-40 (nadekspresja w wielu chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych, infekcjach) nie jest ono użyteczne w diagnostyce astmy. Natomiast badanie tego białka może być stosowane w różnicowaniu fenotypów astmy, np. astmy związanej z otyłością, czy astmy neutrofilowej oraz służyć monitorowaniu przebiegu choroby.

Krzysztof Specjalski, Ewa Jassem: „YKL-40 protein is a marker of asthma.” *J Asthma* 2011; 48: 767-772

Krzysztof Specjalski, Marta Chełmińska, Ewa Jassem: „YKL-40 protein correlates with the phenotype of asthma.” *Lung* 2015; 193: 189-194; Krzysztof Specjalski, Jan Romantowski, Marek Niedoszytko: “YKL-40 as a possible marker of neutrophilic asthma.” *Front Med* 2023 doi: 10.3389/fmed.2023.1115938

Badania nadwrażliwości na leki dotyczyły prowadzonego we współpracy z profesorem Martą Chełmińską projektem oceny wartości predykcyjnej poszczególnych metod oraz algorytmów diagnostycznych dostosowanych dla określonej grupy leków. Habilitant na podstawie przeprowadzonego protokołu, obejmującego wykonanie punktowych testów skórnych, testów śródskórnych oraz prób prowokacyjnych u 154 chorych z wywiadem reakcji nadwrażliwości na leki znieczulające miejscowo wykazał, że ten sposób diagnostyczny jest bezpieczny, a negatywna wartość predykcyjna wynosi aż 97%. Kolejne badanie przeprowadzone zostały u chorych z wywiadem reakcji nadwrażliwości na amoksycylinę. W zależności od zgłaszanych przez uczestnika objawów protokół przewidywał: wykluczenie nadwrażliwości na amoksycylinę, typowanie bezpiecznej cefalosporyny lub alternatywnego bezpiecznego antybiotyku spoza grupy beta-laktamów. Negatywna wartość predykcyjna zastosowanego algorytmu diagnostycznego oceniana w czasie obserwacji w warunkach „real life” wynosiła 96%. W innych badaniach u chorych z wywiadem nadwrażliwości na jodowe środki kontrastowe oceniono skuteczność stosowanej premedykacji przed podaniem środka kontrastowego oraz badano negatywną wartość predykcyjną algorytmu diagnostycznego obejmującego punktowe testy skórne, testy śródskórne oraz próby prowokacyjne. Badanie te

wykazały, że u chorych z wywiadem łagodnej reakcji nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy) premedykacja systemowym glikokortykosteroidem i lekiem przeciwhistaminowym umożliwia bezpieczne podanie jodowego środka kontrastowego w czasie kolejnych procedur diagnostyczno-leczniczych, niezależnie od zastosowanego schematu. W przypadku wywiadu wskazującego na anafilaksję w większości przypadków możliwe było z kolei skuteczne wytypowanie bezpiecznego jodowego środka kontrastowego przy zastosowaniu testów skórnych i prób prowokacyjnych.

Krzysztof Specjalski, Karolina Kita-Milczarska, Ewa Jassem: *"The negative predictive value of typing safe local aesthetics."* Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 86-88; Krzysztof Specjalski, Karolina Kita-Milczarska, Marta Chełmińska, Ewa Jassem: *"Typing safe antibiotics in amoxicillin hypersensitive patients: development of a stepwise protocol."* Pneumonol Alergol Pol 2016; 84: 16-21; Krzysztof Specjalski, Lucyna Górka, Beata Wajda, Marta Chełmińska, Ewa Jassem: *"Oral premedication in patients with a history suggesting hypersensitivity to iodinated contrast media."* Post Dermatol Alergol 2020; 37: 520-523

6. Współpraca z innymi jednostkami uczelni:

Współpraca z Zakładem Medycyny Sądowej, Prof. dr hab. Ryszardem Pawłowskim i dr hab. med. Agnieszką Maciejewską dotyczyła poznania i nabycia umiejętności technik i metod badań molekularnych. Efektem współpracy są publikacje: 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; Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Ryszard Pawłowski, Maciej Zieliński, Piotr Trzonkowski, Michał Piłkuła, Ewa Jassem: *"Changing microRNA expression during three-month wasp venom immunotherapy."* Immunol Invest 2019; 48: 835-843; Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Jan Romantowski, Ryszard Pawłowski, Ewa Jassem, Marek Niedożytko: *"miRNA profiles changes during grass pollen immunotherapy irrespective of clinical outcome."* Immunotherapy 2022; 14: 433-444; Jan Romantowski, Agnieszka Maciejewska, Joanna Polańska, Eliza Wasilewska, Krzysztof Specjalski, Marta Chełmińska, Ewa Jassem, Marek Niedożytko: *"IFNG, FCER1A, PCDHB10 expression as a new potential marker of efficacy in grass pollen allergic-specific immunotherapy."* Post Dermatol Alergol 2021; 38: 665-672

Współpraca z Zakładem Immunologii ułatwiła wykorzystanie w badaniach metody testu aktywacji bazofilów. Wspólne publikacje: Michał Piłkuła, Maciej Zieliński, Krzysztof Specjalski, Wioletta Barańska-Rybak, Małgorzata Dawgul, Paulina Langa, Ewa Jassem, Wojciech Kamysz, Piotr Trzonkowski: *"In vitro evaluation of the allergic potential of antibacterial peptides: camel and citropin."* Chem Biol Drug Des 2016; 87: 562-568; Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Ryszard Pawłowski, Maciej Zieliński, Piotr Trzonkowski, Michał Piłkuła, Ewa Jassem: *"Changing microRNA expression during three-month wasp venom immunotherapy."* Immunol Invest 2019; 48: 835-843

Współpraca z Kliniką Kardiologii owocowała przygotowaniem monografii pt. „Serce i płuca” pod red. Ewy Jassem, Marcina Gruchały, Marka Niedożytko i Anny Kowalczyk (2022). Habilitant był współautorem trzech rozdziałów: Krzysztof Specjalski, Marcin Wirtwein, Ivan Kocić: *"Wpływ wybranych leków przeciwartmicycznych na układ oddechowy"*.; Krzysztof Specjalski, Marta Chełmińska: *"Asthma u chorych obciążonych chorobami układu krążenia: odmienności postępowania"*.; Marcin Wirtwein, Maria Porzezińska, Krzysztof Specjalski, Ivan Kocić: *"Krwiopełnienie u chorych leczonych przeciwkrzepliwie."*

Współpraca z Kliniką Pneumonologii dotyczyła prowadzeniu badań płucnej mikroangiopatii cukrzycowej oraz obturacyjnego bezdechu sennego. Wynikiem współpracy są publikacje: Krzysztof Kuziemski, Krzysztof Specjalski, Ewa Jassem: „*Diabetic pulmonary microangiopathy: fact or fiction?*” *Endokrynol Pol* 2011; 62: 171-175; Krzysztof Kuziemski, Joanna Pieńkowska, Wojciech Słomiński, Krzysztof Specjalski, Katarzyna Dziadziuszko, Ewa Jassem, Michał Studniarek, Renata Kalicka, Jan M. Słomiński: „*Role of qualitative chest perfusion computed tomography in detecting diabetic pulmonary microangiopathy.*”: *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 80-86; Agnieszka Gorzewska, Krzysztof Specjalski, Jacek Drozdowski, Katarzyna Kunicka, Ewa Świerblewska, Leszek Bieniaszewski, Jan M. Słomiński, Ewa Jassem: „*Intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities.*”

7. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie i udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych.

Dr med. Krzysztof Specjalski był kierownikiem projektu pt.: „*Analiza ekspresji wybranych mikroRNA w czasie immunoterapii alergenowej jadem osy.*” finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (2017/01/X/NZ5/01044). Wyniki projektu zostały opublikowane w pracy: Krzysztof Specjalski, Agnieszka Maciejewska, Ryszard Pawłowski, Maciej Zieliński, Piotr Trzonkowski, Michał Pikuła, Ewa Jassem: *Changing microRNA expression during three-month wasp venom immunotherapy. Immunol Invest* 2019; 48: 835-84

Udział w projekcie wielośrodkowym: POLKAAS – POLska Kohorta chorych na Astmę ASpirynową (Białystok, Gdańsk, Katowice, Kraków, Łódź, Warszawa) dotyczącym badań nad patogenezą, diagnostyką i leczeniem astmy z nietolerancją aspiryny. Habilitant był autorem rozdziału: „*Leczenie astmy w przebiegu N-ERD*” w monografii opracowanej przez POLKAAS

Udział w wielośrodkowym badaniu: „*Występowanie nowotworów u chorych poddawanych immunoterapii swoistej jadami owadów*” (Białystok, Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, Lubin, Łódź, Warszawa, Wrocław, Zabrze) poświęconym ocenie wpływu alergenowej immunoterapii swoistej na ryzyko i przebieg nowotworów. Wyniki badań wykazały, że zapadalność na nowotwory w grupie badanej, poddawanej immunoterapii, nie różniła się od danych dla populacji ogólnej. U chorych, którzy rozwinęli nowotwór śmiertelność nie różniła się istotnie od danych dla ogólnej populacji naszego kraju. Wyniki badań przygotowywane do publikacji.

Udział, jako członek w pracach ARIA Group (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*). Efektem współpracy z ARIA Group są publikacje: Jean Bousquet, Josep Anto, Wieńczysława Czarlewski, , Krzysztof Specjalski i wsp.: „*Cabbage and fermented vegetables: from death rate heterogeneity in countries to candidates for strategies of severe COVID-19.*” *Allergy* 2021; 76: 735-750; Jean Bousquet, Jean-Paul Cristol, Wieńczysława Czarlewski, , Krzysztof Specjalski i wsp.: „*Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: time for research to develop adaptation strategies.*” *Clin Transl Allergy* 2020; 10: 1-7

8. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę

Dr med. Krzysztof Specjalski prowadzi seminaria i ćwiczenia z Alergologii, Chorób Wewnętrznych dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz English Division GUMed, dla studentów kierunku lekarsko-dentystycznego, jak również zajęcia fakultatywne z zakresu alergologii dla studentów Wydziału Lekarskiego, Farmacji oraz Nauki o Zdrowiu.

W 2022r. otrzymał od Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dyplom uznania dla najlepiej ocenianego nauczyciela w roku akademickim 2021/2022. Jest kierownikiem specjalizacji 2 lekarzy z alergologii oraz 1 lekarza z chorób wewnętrznych. Ponadto prowadzi wykłady i kursy specjalizacyjne z

diagnostyki alergologicznej i chorób obturacyjnych: astmy i POChP oraz chorób autoimmunologicznych. Prowadzi również spotkania szkoleniowe dla stażystów, rezydentów i młodych lekarzy Kliniki Alergologii i Pneumonologii UCK. Pełni ponadto rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim: „*Analiza porównawcza doustnej próby prowokacji aspirynowej i laboratoryjnego testu aktywacji bazofilów u osób diagnozowanych w kierunku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy*”.

W ramach działalności promującej zdrowie współpracuje z Europejską Siecią Szpitali Wolnych od Tytoniu (ang. *European Network of Smoke-Free Hospitals*, ENSH), organizacją pozarządową promującą politykę antynikotynową w krajach członkowskich UE. Dr med. Krzysztof Specjalski w ramach grantu przyznanego ENSH przez Komisję Europejską w dniu 25.05.2007r. zorganizował w Gdańsku konferencję promującą ideę zakazu palenia tytoniu na terenie szpitali. Dzięki temu Akademickie Centrum Kliniczne w Gdańsku (obecnie: Uniwersyteckie Centrum Kliniczne) zostało pierwszym w Polsce szpitalem- członkiem ENSH.

Współpracuje również ze środowiskiem pneumonologów francuskich, propagując wymianę doświadczeń klinicznych i naukowych w ramach organizowanej Polsko-Francuskiej Konferencji Pulmonologicznej w 2011r. w Gdańsku.

Aktywnie uczestniczy również w spotkaniach „Piknik na Zdrowie”, gdzie razem ze studentami Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Alergologii GUM zorganizował stoisko, w którym udzielano mieszkańcom Trójmiasta porad w zakresie profilaktyki, symptomatologii i diagnostyki chorób alergicznych.

9. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Dr med. Krzysztof Specjalski jest członkiem polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych: od 2010 r. członek Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA). W kadencji 2015-2018 członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Gdańskiego PTA. W kadencji 2018-2021 oraz obecnej (2021-2024) członek zarządu i skarbnik Oddziału Gdańskiego PTA. W kadencji 2021-2024 delegat na Zjazd PTA. Od 2006 r. członek *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI); członek grupy ARIA; przedstawiciel Polski w *European Network of Smoke-Free Hospitals* (ENSH) w latach 2006-2008; członek *European Respiratory Society* (ERS) w latach 2006-2012; członek Pomorskiego Towarzystwa Przeciwytoniowego od 2006r.

10. Nagrody za działalność naukową

Za działalność naukową wyróżniony został Nagrodą Rektora GUMed za obronę z wyróżnieniem oraz publikację wyników pracy doktorskiej (2011). Otrzymał Nagrodę Zespołową II Stopnia Rektora GUMed za współautorstwo pracy pt. „*In vitro evaluation of the allergic potential of antibacterial peptides: camel and citropin*.” (2016) oraz Silver Grant *European Respiratory Society* za doniesienie zjazdowe pt. „*Influence of passive smoking in childhood on asthma development*.” (2008).

11. Podsumowanie:

Dorobek naukowy dr med. Krzysztofa Specjalskiego jest znaczący i świadczy o dużym doświadczeniu i aktywności naukowej habilitanta, który dzięki kreatywnym i nowatorskim projektom badawczym jest rozpoznawany i doceniany w środowisku alergologicznym i pulmonologicznym krajowym i zagranicznym. Równocześnie wartym podkreślenia jest fakt, że bogaty dorobek naukowy powstał również dzięki współpracy habilitanta z wieloma zagranicznymi i krajowymi ośrodkami naukowymi, co świadczyć może o jego dużych umiejętnościach pracy w zespole. Dorobek ten wnosi

istotny wkład w rozwój nauk medycznych, w szczególności w poznaniu patofizjologii alergicznej reakcji zapalnej i udziału mikroRNA w mechanizmie immunoterapii, poszukiwaniu nowych biomarkerów fenotypów astmy, badaniach bezpiecznych i skutecznych metod diagnostyki nadwrażliwości na leki.

Cykl czterech prac stanowiący osiągnięcie naukowe zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki pt.: *„Ekspresja mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej prowadzonej w chorobach alergicznych.”* ma istotną wartość, wnosząc ważne walory nie tylko poznawcze, ale również praktyczne. Cztery prace stanowiące osiągnięcie naukowe dr med. Krzysztofa Specjalskiego mają nowatorski charakter, o czym świadczy fakt, że były to pierwsze w świecie publikowane wyniki badań ekspresji cząstek mikroRNA u chorych uczulonych na jad owadów oraz u chorych uczulonych na alergeny pyłków traw poddanych swoistej podskórnej immunoterapii. Wyniki tych badań poszerzyły naszą wiedzę o mechanizmach swoistej immunoterapii, wskazując na udział niektórych cząstek mikroRNA w wydzielaniu tolerogennych IL-10, TGF- β , jak również w hamowaniu limfocytów Th2 i proliferacji swoistych alergenowo limfocytów Treg.

Wysoka ocena całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr med. Krzysztofa Specjalskiego oraz bardzo wartościowego, nowatorskiego osiągnięcia naukowego pt.: *„Ekspresja mikroRNA w czasie immunoterapii swoistej prowadzonej w chorobach alergicznych.”* pozwalają na stwierdzenie, że spełniają one wszelkie wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku i w pełni uzasadniają przedłożenie Wysockiej Radzie Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosku o dopuszczeniu dr med. Krzysztofa Specjalskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego, co niniejszym pozwalam sobie uczynić.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Sładek
Kierownik
II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM
Im. Prof. A. Szczeklika
Klinika Pulmonologii

