



Białystok, 08.01.2024r.

Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**OCENA DOROBKU NAUKOWEGO, OSIĄGNIĘĆ DYDAKTYCZNYCH
I ORGANIZACYJNYCH**

oraz

OCENA I OPINIA DOTYCZĄCA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

**„Analiza czynników genetycznych i epigenetycznych związanych z neroprzeżywalnością
w mózgu, cech osobowości i temperamentu u osób uzależnionych od substancji
psychoaktywnych oraz u sportowców”**

DR N. BIOL. KRZYSZTOFA CHMIELOWCA

w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Zostałem powołany na recenzenta w *postępowaniu habilitacyjnym DR N. BIOL. KRZYSZTOFA CHMIELOWCA* z Katedry Higieny i Epidemiologii, Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu, Instytutu Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego, co obejmuje również ocenę osiągnięcia naukowego kandydata pt. **„Analiza czynników genetycznych i epigenetycznych związanych z neroprzeżywalnością w mózgu, cech osobowości i temperamentu u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych oraz u sportowców”**. Sporządziłem recenzję w oparciu o art. 221 ust. 5 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r., poz. 742 z późn. zm). Oceny dokonałem na podstawie dostarczonej dokumentacji.

Dane biograficzne i działalność zawodowa habilitanta

Doktor nauk biologicznych Krzysztof Chmielowiec uzyskał tytuł mgr biologii w Uniwersytecie Wrocławskim na Wydziale Nauk Przyrodniczych, na kierunku Biologia, w zakresie biologii człowieka. Tematem pracy były „Wybrane fizjologiczne i antropologiczne cechy starzenia się dorosłych pacjentów Szpitala Specjalistycznego dla Nerwowo i Psychiczenie chorych w Ciborzu woj. Lubuskie”.



Tytuł doktora nauk medycznych obronił w 2009r. w Uniwersytecie Wrocławskim na Wydziale Nauk Biologicznych. Tytułem pracy były „Zmiany z wiekiem wybranych cech antropometrycznych i fizjologicznych na podstawie badań ciągłych mężczyzn i kobiet w wieku od 45 do 70 lat”. W 2014r. uzyskał tytuł magistra pielęgniarstwa pracą obronioną w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na Wydziale Nauk o Zdrowiu.

W latach 2017 – 2018r. był zatrudniony jako adiunkt w Zakładzie Zdrowia Publicznego Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu, a od roku 2018 jako adiunkt w Katedrze Higieny i Epidemiologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytetu Zielonogórskiego.

Ocena głównego osiągnięcia naukowego

Podstawę do sformułowania wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego stanowi cykl 6 publikacji. Łączny współczynnik oddziaływania IF prac habilitacyjnych wynosi 17,3 oraz 720 punktów MNiSW, w 5 pracach Habilitant jest pierwszym autorem.

Tytuł osiągnięcia naukowego „Analiza czynników genetycznych i epigenetycznych związanych z neroprzeżywalnością w mózgu, cech osobowości i temperamentu u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych oraz u sportowców”. Głównym celem badań habilitanta, będącym podstawą cyklu publikacji i stanowiących osiągnięcie naukowe była ocena czynników genetycznych i epigenetycznych mogących brać udział w powstawaniu specyficznych cech osobowości i temperamentu, które mogą brać udział etiologii uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Osiągnięcie naukowe tworzy cykl 6 powiązanych tematycznie prac:

1. **Krzysztof Chmielowiec**, Jolanta Chmielowiec, Jolanta Masiak, Małgorzata Czekał , Piotr Krawczyk, Ewelina Soroka, Małgorzata Śmiarowska, Wojciech Musiał, Tomasz Pawłowski, Anna Grzywacz. DRD4 Exon 3 Gene Polymorphisms in Patients Diagnosed with Polysubstance Use Disorder and Co-Occurrence of a Depressive Episode. *Genes*, 2021, 12, 1--14, ISSN: 2073-4425, eISSN: 2073-4425 (IF: 4,141; MNiSW -100)
2. **Krzysztof Chmielowiec**, Monika Michałowska-Sawczyn, Jolanta Masiak, Jolanta Chmielowiec, Grzegorz Trybek, Marta Niewczas, Wojciech Czarny, Paweł Cieszczyk, Myosotis Massida, Patrizia Proia, Anna Grzywacz. Analysis of DRD2 Gene Polymorphism in the Context of Personality Traits in a Group of Athletes. *Genes*,



2021, Vol. 12, iss. 8, 1-10, ISSN: 2073-4425, eISSN: 2073-4425 (IF-4,141; MNiSW-100)

3. Jolanta Chmielowiec, **Krzysztof Chmielowiec**, Aleksandra Strońska-Pluta, Aleksandra Suchanecka, Kinga Humińska-Lisowska, Milena Lachowicz, Marta Niewczas, Monika Białecka, Małgorzata Śmiarowska, Anna Grzywacz. Methylation in the Promoter Region of the Dopamine Transporter DAT1 Gene in People Addicted to Nicotine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19, 1-13, ISSN: 1660-4601, eISSN: 1660-4601. (MNiSW-140)
4. **Krzysztof Chmielowiec**, Jolanta Chmielowiec, Jolanta Masiak, Aleksandra Strońska-Pluta, Małgorzata Śmiarowska, Agnieszka Boroń, Anna Grzywacz. Associations between the COMT rs4680 Gene Polymorphism and Personality Dimensions and Anxiety in Patients with a Diagnosis of Other Stimulants Dependence. *Genes*, 2022, Vol. 13, Iss. 10, 1--15, ISSN: 2073-4425, eISSN: 2073-4425. (IF-3,5, MNiSW-pkt. 100)
5. **Krzysztof Chmielowiec**, Jolanta Chmielowiec, Aleksandra Strońska-Pluta, Grzegorz Trybek, Małgorzata Śmiarowska, Aleksandra Suchanecka, Jolanta Masiak, Aleksandra Jaroń, Anna Grzywacz. Association of Polymorphism CHRNA5 and CHRNA3 Gene in People Addicted to Nicotine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022, Vol. 19, Iss. 17, 1--12, ISSN: 1660-4601, eISSN: 1660-4601. (MNiSW-140)
6. **Krzysztof Chmielowiec**, Jolanta Chmielowiec, Aleksandra Strońska-Pluta, Milena Lachowicz, Agnieszka Boroń, Dariusz Larysz, Magdalena Dzitkowska-Zabielska, Paweł Cięszczyk, Anna Grzywacz. DNA Methylation of Dopamine Transporter DAT1 Gene – Bliss Seekers in the Light of Epigenetics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24, 1--11, ISSN: 1422-0067, eISSN: 1661-6596. (IF-5,6; MNiSW-140)

W dotychczasowych badaniach nie zidentyfikowano wielu potencjalnych mechanizmów neuronalnych leżących u podstaw przejścia od rekreacyjnego do przewlekłego zażywania narkotyków. Nie zidentyfikowano dotychczas precyzyjnie m. in. mechanizmów odpowiadających za utrzymywanie się i podtrzymywanie zachowań uzależniających oraz w podjętej terapii. Opisywane dotychczas mechanizmy epigenetyczne integrują bodźce środowiskowe ze zmianami w ekspresji genów poprzez regulację struktury chromatyny, co także może przyczyniać się do indukowanych substancjami uzależniającymi długotrwałych zmian transkrypcyjnych i behawioralnych.



Habilitant w swoich badaniach identyfikował czynniki genetyczne, epigenetyczne i psychologiczne, które wpływają na zmiany w układzie dopaminergicznym w różnych grupach osób poszukujących satysfakcji i wynikających z aktywacji dopaminergicznej.

W pracy opublikowanej w *Genes* (2021, 12, 1-14) Habilitant podjął się oceny współwystępowania zaburzeń psychicznych (m. in. depresji) z uzależnieniem od wielu substancji psychoaktywnych w odniesieniu do polimorfizmu genu receptora dopaminy DRD4 oraz cech osobowościowych obecnych u osób uzależnionych. Pacjenci, u których zdiagnozowano PUD MDD (osoby uzależnione od wielu różnych substancji psychoaktywnych ze współwystępowaniem dużego epizodu depresyjnego -ang. polysubstance use disorder with major depressive disorder), w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników, wykazali istotnie wyższe wyniki lęku zarówno w skali stanu i cech STAI, jak i Skali Neurotyczności i Otwartości NEO-FFI, a także niższe wyniki w Skali Ekstrawersji, Ugodowości i Sumienności. W grupie PUD MDD pacjenci heterozygotyczni s/l wykazywali niższy poziom ekstrawersji i sumienności, natomiast homozygoty l/l z grupy kontrolnej charakteryzowały się wyższym poziomem w skali ekstrawersji i sumienności. W pracy udowodniono, że czynniki psychologiczne w połączeniu z danymi genetycznymi tworzą nowy obszar badań nad uzależnieniami, w tym problematyką podwójnej diagnozy.

W pracy opublikowanej w *Genes* (2021, Vol. 12, 8, 1-10) Habilitant badał związek pomiędzy polimorfizmem genu receptora dopaminy DRD2 rs1799732 i cechami osobowości u sportowców uprawiających sporty walki. W pracy wykazano, że u osób uprawiających sporty walki istnieje związek pomiędzy polimorfizmem genu DRD2 rs1799732 i skalą/cechą unikania szkody oraz skalą/cechą zależności od nagrody. Badanie potwierdziło więc zasadność badania nie tylko aspektów genetycznych związanych z transmisją dopaminy w mózgu sportowców sztuk walki. U badanych sportowców cechy związane z uzależnieniem od nagród i unikaniem szkód wydają się być szczególnie istotnie powiązane z dopaminergicznym układem nagrody w mózgu.

Celem kolejnej pracy opublikowanej w *Genes* (2022, Vol. 13, 10, 1-15) było zbadanie, czy istnieje potencjalny związek polimorfizmu rs4680 genu COMT (katecholo-O-metylotransferazy) z wymiarami osobowości mierzonymi w NEO-FFI oraz skalą wymiarów lęku STAI u pacjentów uzależnionych od amfetaminy. W pracy wykazano istotny związek połączonego czynnika polimorfizmu genu COMT rs4680 ze skalą lęku STAI jako cechą u osób ze zdiagnozowanym uzależnieniem od amfetaminy. Ponadto zaobserwowano u tych osób interakcje pomiędzy polimorfizmem rs4680 COMT, a skalą lęku STAI jako stanem oraz skalą ekstrawersji.



Wśród wielu zidentyfikowanych wariantów genetycznych uzależnienia od nikotyny, dużo uwagi poświęcono w piśmiennictwie wariantom genów klastra CHRNA5 /A3 /B4 na chromosomie 15, które kodują podjednostki $\alpha 5$, $\alpha 3$ i $\beta 4$ nikotynowego receptora cholinergicznego (nAChR). Kolejna praca opublikowana w *International Journal of Environmental Research and Public Health* (2022, Vol. 19, 17, 1-12) analizowała trzy warianty polimorficzne rs16969968 genu CHRNA5, rs578776 i rs1051730 genu CHRNA3 u osób uzależnionych od nikotyny oraz w grupie kontrolnej. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w częstotliwości występowania genotypów polimorfizmu rs1051730 genu CHRNA3. Genotyp T/T był istotnie częstszy w grupie osób uzależnionych od nikotyny. Wyróżniono haplotypy rs16969968, rs578776 i rs1051730, z których haplotypy G-T-T i haplotypy G-C-T występowały jedynie w grupie badanej, tj. u osób uzależnionych od nikotyny.

Metylacja DNA, prowadząca do wyciszenia genów, jest jednym z najlepiej poznanych mechanizmów epigenetycznych. Z kolei transporter dopaminy moduluje dynamikę i poziom uwalnianej dopaminy w szczelinie synaptycznej. Stąd regulacja ekspresji genu transportera dopaminy (DAT1) ma kluczowe znaczenie dla utrzymania homeostazy w układzie dopaminergicznym. W kolejnej pracy, opublikowanej w *International Journal of Environmental Research and Public Health* (2022, 19, 1-13) Habilitant podjął się zbadania stanu metylacji 33 wysp (regionów CpG) zlokalizowanych w regionie promotora genu DAT1 w grupie osób uzależnionych od nikotyny. Z badania wynika, że aż 14 z 33 badanych wysp CpG charakteryzowało się statystycznie istotnie wyższą metylacją ($Z=7,881$ $p<0,000001$) w grupie uzależnionej od nikotyny w porównaniu z grupą kontrolną. Stąd palenie papierosów może być czynnikiem epigenetycznym, który wywołuje wzrost metylacji w regionie promotorowym genu DAT1. Analiza stanu metylacji poszczególnych miejsc CpG ukazała więc nowy kierunek badań dotyczących biologicznych aspektów uzależnienia od nikotyny.

Kolejna praca, opublikowana w *International Journal of Molecular Sciences* (2023, 24, 1-11) określała czynniki epigenetyczne -metylacji w regionie promotorowym genu DAT1. Wykazano, że aż 24 z 33 zbadanych wysp CpG charakteryzowało się istotnie statystycznie wyższą metylacją u osób uzależnionych od nikotyny oraz w grupach sportowców w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza całkowitej metylacji DAT1 wykazała statystycznie istotnie wyższy całkowity stopień metylacji u osób uzależnionych od nikotyny i uprawiających sport w porównaniu z osobami uzależnionymi od substancji psychoaktywnych oraz z osobami z grupy kontrolnej (odpowiednio 62,84% i 65,71% vs. 40,94% i 42,36%; $F_{3,802}=95,185$, $p<0,000001$, $\eta^2=0,262$). Analiza stanu metylacji poszczególnych miejsc CpG



może wskazywać więc na tendencję występowania hipometylacji DNA w obrębie genu DAT1 jako potencjalnego czynnika epigenetycznego w grupie osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych. Natomiast w grupie osób uzależnionych od nikotyny dominującym zjawiskiem epigenetycznym okazał się być proces hipermetylacji DNA.

Podsumowując, cykl publikacyjny stanowiący główne osiągnięcie naukowe wskazuje na istotne związki pomiędzy wybranymi polimorfizmami genów związanych z przekazywaniem dopaminy i acetylocholino oraz genu COMT, z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, w tym od nikotyny, oraz z predyspozycją do uprawiania sportu wyczynowo, a także z cechami osobowości badanych osób. Ponadto, epigenetyczny czynnik metylacji DNA w rejonie promotora genu transportera dopaminy może być istotny w uzależnieniu od substancji psychoaktywnych, w tym od nikotyny.

Podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że cykl publikacji, wchodzących w skład głównego osiągnięcia naukowego, stanowi spójną całość, każda kolejna publikacja jest kontynuacją problemu poprzednio badanego, co nadaje osiągnięciu oryginalny charakter i wartość naukową zarówno poznawczą, jak i leczniczo-terapeutyczną oraz społeczną. W znacznej części zagadnienia przedstawiane w publikacjach są nowatorskie. Ogólnie osiągnięcie świadczy o dobrym przygotowaniu Habilitanta do samodzielnego prowadzenia badań, jak i zdolności organizowania zespołowej pracy badawczej. Stanowi ono również znaczny wkład autora w rozwój nauk medycznych.

Ocena pozostałej działalności naukowo-badawczej

Wraz z osiągnięciem habilitacyjnym (17,3 punktów IF oraz 720 punktów MNiSW), osiągnięcia naukowo-badawcze dr n. biol. Krzysztofa Chmielowca przedstawiają się następująco:

- publikacje o wartości IF -114,8 i punktacji MNiSW -4591,
- liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): na dzień 04.09.2023 wynosi: 102,
- Indeks-h według bazy Web of Science wynosi – 6, według bazy Scopus wynosi – 8, według bazy Google Scholar wynosi – 10.

Wyniki badań dr Krzysztofa Chmielowca były publikowane w czasopismach krajowych i zagranicznych jak Annals of Agricultural and Environmental Medicine, Annals of Anatomy, Anthropological Review, Biology of Sport, Brain Sciences, Current Problems of Psychiatry, Genes, Gerontologia Współczesna, International Journal of Environmental



Research and Public Health, International Journal of Molecular Sciences, Journal of Clinical Medicine, Journal of Human Kinetics, Polish Journal of Public Health, itd.

Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora nauk biologicznych dotyczyła badań nad zmianami cech antropometrycznych i fizjologicznych z wiekiem. Po uzyskaniu stopnia doktora zainteresowania naukowe nadal w pewnej mierze skupiały się na badaniach z zakresu fizjologii starzenia i zmian inwolucyjnych, lecz przede wszystkim zaczęła wtedy dominować tematyka z zakresu powiązań cech osobowości i genetyki oraz epigenetyki uzależnień.

Podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że dr Krzysztof Chmielowiec ma istotny dorobek naukowy poza publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia. Obejmuje on spójne kierunki badań klinicznych z interesującymi wnioskami. Dorobek naukowy zawarty w tych publikacjach spełnia wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr n. biol. Krzysztof Chmielowiec jest nauczycielem prowadzącym zajęcia dla studentów kierunku pielęgniarstwa, ratownictwa medycznego i kierunku lekarskiego. W ramach podnoszenia kompetencji dydaktycznych w 2021r ukończył szkolenie pedagogiczne z zakresu podstaw dydaktyki, organizowane przez władze Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu przy współpracy z Instytutem Pedagogiki Uniwersytetu Zielonogórskiego.

W latach 2017- 2023 był recenzentem oraz opiekunem wielu prac licencjackich i magisterskich.

Od 2017 roku jest współopiekunem studenckiego koła naukowego „Salus”. Ponadto był/jest: członkiem zespołu powołanego do opracowania programu studiów dla kierunku o profilu praktycznym - pielęgniarstwo drugiego stopnia Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Zielonogórskiego; członkiem Wydziałowej Rady Programowej dla kierunku pielęgniarstwo; członkiem Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu w Instytucie Nauk o Zdrowiu na Wydziale Lekarskim i Nauk o Zdrowiu; członkiem zespołu powołanego do opracowania programu studiów dla kierunku położnictwo -studia I stopnia.

W działalności organizacyjnej pozauczelnianej pełnił funkcję Pielęgniarsza Naczelnego Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Ciborzu; kierownikiem kursu kwalifikacyjnego w dziedzinie pielęgniarstwa psychiatrycznego dla pielęgniarek, czy członkiem zespołu opracowującego nowe ramy programowe kształcenia podyplomowego dla pielęgniarek i położnych.



Uczestniczył w sposób czynny w konferencjach krajowych oraz międzynarodowych, prezentując wyniki swoich badań w formie posterów oraz wystąpień ustnych.

Prowadzi działalność popularyzującą naukę np. poprzez uczestnictwo jako ekspert w debacie zorganizowanej przez lubuski oddział NFZ i Stowarzyszenie Dziennikarzy Lubuskich „Zdrowa głowa. O zdrowiu psychicznym Polaków”, czy przeprowadzenie wykładu na konferencji Szkoleniowo- Naukowej w Jesiące pod tytułem „Geny a osobowość”.

Uczestniczył w realizacji projektów naukowych oraz współorganizował pracę naukową i współpracował m. in. z Pomorskim Uniwersytetem Medycznym w Szczecinie - uczestniczył w projekcie badawczym „Genetyczne uwarunkowania uzależnienia od środków psychoaktywnych poszukiwanie endofenotypu związanego z deficytem układu nagrody w populacji osób obciążonych uzależnieniem od narkotyków” (finansowanego z NCN OPUS - numer umowy UMO-2015/19/B/NZ7/03691; numer rejestracyjny 2015/19/B/NZ7/03691) oraz w projekcie finansowanym ze środków Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pod nazwą „Regionalna Inicjatywa Doskonałości” na lata 2019–2022, nr projektu 002/RID/2018/19); z Akademią Wychowania Fizycznego i Sportu -uczestniczył w projekcie badawczym „Analiza genotypowa, haplotypowa i poziom metylacji wybranych genów w kontekście dopaminergicznej teorii motywacji do działania i poszukiwania mocnych wrażeń u sportowców trenujących różne dyscypliny sportowe” (finansowanego z NCN OPUS -numer umowy UMO-2016/21/B/ NZ7/01068 numer rejestracyjny 2015/19/B/NZ7/03691); od 2021r współpracuje naukowo z międzynarodowym i międzyuczelnianym zespołem badawczym z University of Presov (Slovakia), Pomorskim Uniwersytetem Medycznym (Szczecin), Uniwersytetem Rzeszowskim oraz Uniwersytetem Zielonogórskim.

Jest członkiem następujących towarzystw: Poznańskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Fizjologicznego; od 2022 roku Członek Europejskiej Federacji Nauk Fizjologicznych FEPS (ang. Federation of European Physiological Societies, FEPS, <https://feps.org/poland>).

Pełnił rolę Guest Editor w czasopiśmie International Journal of Molecular Sciences "Role of Dopamine in Health and Disease -Biological Aspect".

Jest aktywnym recenzentem wydawnictw zagranicznych i krajowych, m. in. recenzował prace w International Journal of Molecular Sciences, International Journal of Environmental Research and Public Health, Journal of Clinical medicine.

Otrzymał liczne Nagrody za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowej m. in. stypendium naukowe „Grand Rektorski” przyznany w 2022 i 2023 przez Rektora Uniwersytetu Zielonogórskiego; indywidualną nagrodę naukową Rektora Uniwersytetu



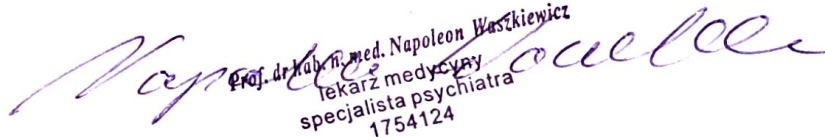
Zielonogórskiego za osiągnięcia naukowe, w 2023r wyróżniony Nagrodą Rektora II stopnia dla nauczycieli akademickich za osiągnięcia naukowe.

Posiada tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa psychiatrycznego, w dziedzinie pielęgniarstwa epidemiologicznego oraz w dziedzinie pielęgniarstwa chirurgicznego.

Podsumowując tę część recenzji stwierdzam, że przedstawioną działalność dydaktyczną i organizacyjną oceniam wysoko, ponieważ działalność ta kreśli sylwetkę osoby ze zdolnościami sprawnego organizatora o pasji dydaktycznej w swojej dziedzinie.

Wniosek końcowy

Na podstawie przekazanej do opinii dokumentacji stwierdzam, że dr n. biol. Krzysztof Chmielowiec jest doświadczonym i dociekliwym badaczem. Przedstawione do oceny osiągnięcia naukowe i pozostały dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny spełniają kryteria określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce wymagane do nadania stopnia doktora habilitowanego. Przedstawiam zatem Radzie Naukowej Dyscyplin Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie dr n. biol. Krzysztofa Chmielowca do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.


Prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz
lekarz medycyny
specjalista psychiatra
1754124

