



**ZAKŁAD FARMAKOLOGII**  
**Wydział Nauk o Zdrowiu**  
**UNIwersytet Medyczny w Lublinie**  
ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin  
tel./fax. (81) 448-67-72  
e-mail: tomasz.plech@umlub.pl  
Kierownik:  
dr hab. Tomasz Plech, prof. uczelni

---

Lublin, dnia 12.01.2021 r.

**Recenzja osiągnięcia naukowego pt. „Rozkład wzorów ekspresji genomu na funkcjonalne składowe oraz ich interpretacja w kontekście wybranych schorzeń wielogenowych” oraz aktywności naukowej dra Michała Korostyńskiego w związku z postępowaniem habilitacyjnym prowadzonym przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk**

**Sylwetka Habilitanta**

Pan dr Michał Korostyński uzyskał w 2002 roku tytuł magistra biologii na Wydziale Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Stopień naukowy doktora w zakresie biologii medycznej uzyskał w 2008 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Genomowe determinanty ośrodkowego działania opioidów”, przygotowanej pod opieką promotorską prof. dra hab. Ryszarda Przewłockiego w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie. Dodatkowo, swoją wiedzę i kompetencje Habilitant poszerzał na studiach podyplomowych z zakresu biologii molekularnej (2003 r.) oraz studiach menedżerskich MBA (2015 r.). Po krótkim okresie zatrudnienia, jako asystent biolog, w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, dr Korostyński pracuje na stanowisku adiunkta w Zakładzie Neurofarmakologii Doświadczalnej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie. Od 2018 roku Habilitant jest również kierownikiem Działu Transferu Technologii tegoż Instytutu. W trakcie dotychczasowej kariery zawodowej dr Korostyński przebywał na krótkoterminowych, zagranicznych stażach naukowych w deCODE Genetics (Islandia, 2008 r.), Instytucie Karolinska (Szwecja, 2009 r.), Instytucie Psychiatrii Maxa Plancka (Niemcy, 2010 r.) i Narodowym Instytucie Badań Rolniczych INRA (Francja, 2014 r.).

**Ocena osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)**

Przedstawionym do oceny osiągnięciem naukowym dra Michała Korostyńskiego jest cykl 7 artykułów, opatrzony przez Habilitanta tytułem: „Rozkład wzorów ekspresji genomu na funkcjonalne składowe oraz ich interpretacja w kontekście wybranych schorzeń wielogenowych”. Tworzące cykl artykuły opublikowano w latach 2013 – 2020 w dobrych i bardzo dobrych czasopismach naukowych: *BMC Genomics* (prace [1] i [3]), *Neuropharmacology* (praca [2]), *International Journal of Genomics* (praca [4]), *Functional & Integrative Genomics* (praca [5]), *Journal of Translational Medicine* (praca [6]) i *Molecular Neurobiology* (praca [7]). Łączny *impact factor* artykułów w cyklu wynosi 26,039, a lektura poszczególnych artykułów potwierdza ich tematyczne powiązanie. We wszystkich artykułach Habilitant jest pierwszym lub ostatnim autorem, a w trzech z nich ([1] – [3]) – pełni też funkcję autora korespondującego. Zarówno z pozycji Habilitanta na liście autorów poszczególnych prac, jak również z treści oświadczeń współautorów wynika, że dr Michał Korostyński miał wiodący i twórczy wkład w powstanie każdej publikacji.

Głównym celem badań zaprezentowanych jako osiągnięcie naukowe Habilitanta była identyfikacja i interpretacja potencjalnych zmian transkrypcji genów dokonujących się wskutek zaburzenia homeostazy organizmu. Zaburzenie to było indukowane podaniem leków lub wynikało z przebiegu choroby. Habilitant badał transkrypcyjny profil działania leków i substancji posiadających punkty uchwytu w OUN (prace [1]-[3]), zmiany ekspresji genów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego (prace [4] i [5]) oraz zmiany transkrypcyjne uwidaczniające się w komórkach krwi w następstwie pęknięcia tętniaka wewnątrzczaszkowego (prace [6] i [7]). Co ważne, Habilitant podjął się próby powiązania zaobserwowanych zmian z etiologią poszczególnych schorzeń i przebiegiem procesu leczenia. W przypadku zaś eksperymentów z substancjami działającymi w OUN profile transkrypcyjne poszczególnych leków lub substancji psychoaktywnych były korelowane z ich potwierdzonymi lub sugerowanymi mechanizmami aktywności. Pod kątem poprawności metodologicznej badania nie budzą żadnych zastrzeżeń. Dr Korostyński użył technik najbardziej odpowiednich do oceny obserwowanych zmian, tj. mikromacierzy DNA oraz sekwencjonowania NGS połączonych z obróbką bioinformatyczną uzyskanych danych.

Zaprezentowane w artykule nr [1] sygnatury zmian ekspresji genów ujawniające się po podaniu poszczególnych leków psychotropowych lub psychostymulantów, po przeprowadzeniu hierarchicznej klasteryzacji, pozwoliły na wyodrębnienie trzech odmiennych wzorów ekspresji.

Każdy z nich związany był z odmiennym mechanizmem regulacji, np. zależnym od czynnika transkrypcyjnego CREB1/SRF lub od transkrypcyjnej aktywności receptora glukokortykoidowego. W podobny sposób Habilitant analizował zmiany ekspresji genów i sposoby ich regulacji w następstwie podania mianseryny i tranylecyprominy (praca nr [2]), dochodząc do stwierdzenia, że transkrypcyjne efekty działania tych leków są odmienne w komórkach neuronalnych i glejowych oraz wiążą się raczej z aktywacją odmiennego zestawu izoform poszczególnych genów. Bardzo ciekawa poznawczo jest praca nr [3], w której dr Korostyński przeanalizował wpływ podania ketaminy – leku niegdyś zapomnianego, a obecnie przeżywającego swój renesans za sprawą nowoodkrywanych mechanizmów działania dających podstawy do nowych zastosowań medycznych. Profile ekspresji genów ujawnione w następstwie podania ketaminy zostały porównane z analogicznymi profilami innych antagonistów receptorów NMDA oraz substancji działających w OUN, dla których wyniki przedstawiono wcześniej w publikacji nr [1]. Na poziomie odpowiedzi transkrypcyjnej ujawnione zostało duże podobieństwo efektów ketaminy oraz memantyny i fencyklidyny. W analizie PCA wykazano natomiast cechy wspólne ketaminy i etanolu, morfiny oraz nikotyny. Zaobserwowane podobieństwa mogą zatem determinować szczególne, wielokierunkowe właściwości ketaminy obserwowane w warunkach klinicznych.

Drugim kierunkiem badań zaprezentowanym w ramach osiągnięcia naukowego Habilitanta była ocena zmian ekspresji genów w przebiegu indukowanej podaniem jodooctanu sodu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego (prace [4] i [5]). Zmiany te kontrolowano w obrębie komórek krwi [4] oraz chrząstki stawowej szczurów [5]. Dynamikę zmian oceniano w trzech (w przypadku gdy materiałem badanym była chrząstka stawowa) lub czterech punktach czasowych (w przypadku gdy materiałem badawczym była krew). W komórkach krwi, wśród 72 transkryptów Habilitant zidentyfikował trzy odmienne wzory transkrypcji reprezentujące łącznie 42 geny. Ze względu na ich odmienną charakterystykę w funkcji czasu, dr Korostyński wysunął sugestię, że poziom ekspresji genów z grupy pierwszej (*Kctd2*, *Fam83h*, *Ints7*) może być biomarkerem wczesnej fazy rozwoju choroby, podczas gdy zmiany ekspresji genów z grupy trzeciej (*PPP1CB*, *GNA13*, *TNK2*) – mogą odwzorowywać proces postępu choroby (na poziomie molekularnym proces ten związany jest ze ścieżką sygnałową G13). Uzyskane wyniki opisujące zmiany poziomu ekspresji genów w modelu zwierzęcym Habilitant skonfrontował z danymi literaturowymi dotyczącymi zmian transkrypcji genów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów u ludzi. Wytypował w ten sposób trzy geny (*TNK2*, *WDR37*, *KCTD2*), których ekspresja była w podobnym stopniu zmieniona w obu analizowanych układach biologicznych. Wynik ten jest punktem wyjścia do dalszych badań, które

zweryfikują kliniczną przydatność oceny ekspresji wspomnianych trzech genów jako markerów prognostycznych w chorobie zwyrodnieniowej stawów.

Mając na uwadze, że zmiany ekspresji genów obserwowane w komórkach krwi stanowią tylko pośrednio obraz zmian zachodzących w obrębie objętego procesem chorobowym stawu, Habilitant przeprowadził ocenę profilu ekspresji genów bezpośrednio w chrząstce stawowej [5]. O ile w krótkim czasie od podania jodooctanu sodu obserwowana była silna aktywacja ekspresji genów warunkujących miejscową reakcję zapalną, o tyle w późnej fazie choroby dominowała nasilona ekspresja genów związanych z procesami przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej (*MMP2*, *MMP14*). Dla wspomnianych procesów zachodzących w toku procesu chorobowego Habilitant przyporządkował molekularne mechanizmy na poziomie ścieżek przekazywania sygnałowego w różnych typach komórek budujących chrząstkę stawową.

W pracach nr [6] i [7] Habilitant skupił się na ocenie zmian ekspresji genów we krwi pacjentów, u których wystąpił epizod pęknięcia tętniaka wewnątrzczaszkowego. Habilitant zidentyfikował we krwi pacjentów w fazie ostrej choroby 491 transkryptów o odmiennym poziomie ekspresji. Najsilniejsze ograniczenie ekspresji dotyczyło genów warunkujących procesy aktywacji leukocytów i różnicowania limfocytów T. Z kolei wzmożoną aktywność transkrypcyjną obserwowano dla genów związanych z odpowiedzią zapalną. Takiemu profilowi zmian towarzyszyły adekwatne zmiany w proporcjach populacji limfocytów CD4+ oraz monocytów pośrednich. W oparciu o zaobserwowane wzory ekspresji transkryptów Habilitant wykazał częściowe powiązanie indeksu L/MN z kliniczną oceną stanu pacjentów wyrażoną w skali Glasgow. Należy jednak zwrócić uwagę, że indeks L/MN został wykorzystany do oceny stanu pacjentów po przebyciu pęknięciu tętniaka przez grupę badaczy, w skład której wchodził dr Korostyński, już w 2013 roku (*Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2013, 33, 1025-10). Tak więc w ramach badań zaprezentowanych w publikacji nr [6] użyteczność tego wskaźnika została przetestowana na nowej grupie danych. W dalszych badaniach, prowadzonych na materiale uzyskanym od tej samej grupy pacjentów, Habilitant opisał mechanizmy, na drodze których transkrypty kodujące czynniki zaangażowane w regulację procesów zapalnych mogą być kontrolowane w sposób zależny od miRNA [7].

Podsumowując, uważam że wyniki zaprezentowane w artykułach [1-7] mają dużą wartość poznawczą, otwierają nowe kierunki badawcze i stanowią istotny wkład do wiedzy na temat molekularnych mechanizmów regulujących funkcjonowanie organizmu w przebiegu zmian chorobowych. Prace Habilitanta ukazują też nowe, dużo bardziej kompleksowe podejście do

zagadnień związanych z opisem molekularnych podstaw aktywności biologicznej leków działających w obrębie OUN.

### **Ocena aktywności naukowej, o której mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.)**

Doktor Michał Korostyński wykazuje się istotną aktywnością naukową, której efektem jest, między innymi, 61 prac opublikowanych w czasopismach posiadających *impact factor* (IF) (z czego 7 prac zostało wyłączonych do cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego). Dorobek publikacyjny Habilitanta uzupełniają artykuły w czasopismach nieposiadających IF i rozdziały w monografiach naukowych. Niefortunne wydaje się jednak zakwalifikowanie przez dra Korostyńskiego artykułu poglądowego opublikowanego w *Genes Brain Behaviour* (2018) jako monografii naukowej (załącznik nr 4, str. 4). Prace Habilitanta były cytowane ponad 1300 razy, a Jego indeks Hirscha (wg. bazy WoS) jest wysoki i wynosi 22.

W okresie po nadaniu stopnia doktora w 2008 roku Habilitant wielokrotnie powiększył swój dorobek. Obecnie dorobek ten, mierzony skumulowaną wartością współczynnika *impact factor* wszystkich artykułów naukowych, wynosi 271,083, z czego 257,491 zostało uzyskane po doktoracie. Na uwagę zasługuje fakt, że od samego początku kariery naukowej dr Korostyński publikuje wyniki w prestiżowych czasopismach naukowych – średnia wartość IF na 1 publikację oscyluje wokół 4,5, zarówno w odniesieniu do publikacji z okresu przed, jak i po doktoracie. W ukształtowaniu takich nawyków publikacyjnych dużą rolę zapewne odegrało środowisko naukowe, w którym Habilitant funkcjonuje oraz promotor rozprawy doktorskiej. Pewien niedosyt w odniesieniu do dorobku publikacyjnego Habilitanta z okresu po uzyskaniu stopnia doktora upatruję w fakcie, że w żadnym impaktowanym artykule z tego okresu (nie licząc artykułów wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego) dr Korostyński nie jest ani pierwszym, ani ostatnim autorem.

W dorobku dra Korostyńskiego na szczególną uwagę zasługuje współautorstwo artykułu, w którym opisany został udział neuropsyny w regulacji odpowiedzi lękowej na czynniki stresujące poprzez jej wpływ na szlaki sygnalizacyjne w zespole jąder migdałowych. Artykuł ten, opublikowany w czasopiśmie *Nature*, jest efektem współpracy Habilitanta (i zespołu naukowców z Instytutu Farmakologii PAN) z zespołem profesora Roberta Pawlaka z Leicester University.

Kompetencje i doświadczenie dra Korostyńskiego w profilowaniu zmian ekspresji genów znalazły odbicie w zapraszaniu Go przez naukowców z innych jednostek naukowych w kraju i zagranicą do realizacji wspólnych projektów. Bogata sieć współprac krajowych obejmuje, m.in. współpracę z naukowcami z Katedry Fizjologii i Biochemii AWF w Krakowie, Laboratorium Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej, Katedry i Kliniki Psychiatrii PUM w Szczecinie, Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Instytutu Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN, Instytutu Pediatrii CMUJ. Współpraca międzynarodowa Habilitanta obejmuje natomiast grupy badawcze z Niemiec, Włoch, Portugalii, Francji.

Projekty naukowe, w realizacji których uczestniczył dr Korostyński, były finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych. Skuteczność Habilitanta w aplikowaniu o te środki znalazła odzwierciedlenie w kierowaniu grantami z MNISW (m.in., IUVENTUS PLUS) i Narodowego Centrum Nauki (Sonata, Opus). Habilitant był również kierownikiem zadań badawczych w granie NCN Symfonia, projekcie „De-Me-Ter” finansowanym przez NCBiR oraz wykonawcą w wielu innych grantach krajowych oraz uczestnikiem (wykonawcą) projektów międzynarodowych, finansowanych głównie z Programów Ramowych FP5, FP6 i FP7 Unii Europejskiej. W projektach tych Habilitant zajmował się badaniem zmian ekspresji wybranych genów oraz profilowaniem zmian ekspresji genomu.

Bogate doświadczenie dra Michała Korostyńskiego w aplikowaniu o granty i ich realizacji sprawiło, że był On wielokrotnie zapraszany do udziału w panelach eksperckich oceniających wnioski grantowe innych naukowców oraz przedsiębiorstw. Wykonywał recenzje wniosków dla Narodowego Centrum Nauki, Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, Małopolskiego Centrum Przedsiębiorczości i Urzędu Marszałkowskiego Województwa Małopolskiego. Wcześniej Habilitant recenzował także projekty dla Ministerstwa Nauki i Komitetu Badań Naukowych.

O rozpoznawalności Habilitanta w środowisku naukowym świadczą zaproszenia do wygłoszenia wykładów – dr Korostyński wygłosił ich 12, oraz zaproszenia do wykonania recenzji dla uznanych czasopism naukowych (wykonał ich około 70). Habilitant jest również edytorem tematycznym w czasopiśmie *Pharmacological Reports*.

Aktywność naukowa dra Korostyńskiego przejawia się także w pełnieniu funkcji promotora pomocniczego w dwóch zakończonych i jednym otwartym przewodzie doktorskim. Warto zaakcentować, że będąc pracownikiem PAN dr Michał Korostyński nie ma w zakresie obowiązków

prowadzenia działalności dydaktycznej, a jednak prowadził wykłady i ćwiczenia dla studentów matematyki i biomatematyki na Wydziale Matematyki i Informatyki Uniwersytetu Jagiellońskiego. Był także opiekunem praktyk studenckich realizowanych w Zakładzie Neurofarmakologii Molekularnej IF PAN.

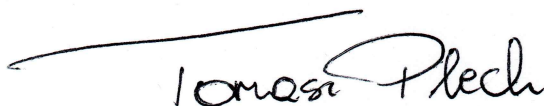
Kompetencje naukowe dra Korostyńskiego idealnie wpasowują się w obserwowane w ostatnich latach zapotrzebowanie rynku na usługi bioinformatyczne. Jest to w dużej mierze związane z upowszechnieniem zastosowania technik NGS w medycynie, farmacji czy biotechnologii. Generowane w trakcie sekwencjonowania NGS ogromne ilości danych wymagają nie tylko narzędzi informatycznych, ale przede wszystkim krytycznego spojrzenia ze strony doświadczonego badacza. W odpowiedzi na te potrzeby Habilitant zainicjował utworzenie spółki Intelliseq, której jest pomysłodawcą i współwłaścicielem. Spółka ta specjalizuje się w tworzeniu systemów informatycznych dedykowanych dla genetyki i biologii molekularnej. W ramach działalności spółki Habilitant zarządza projektami badawczo-rozwojowymi finansowanymi przez NCBiR („GeneTraps - system analizy wyników sekwencjonowania genomu dedykowany dla medycyny precyzyjnej”, „Opracowanie systemu farmakologicznej interpretacji genomu - PGx Plus”) oraz Małopolskie Centrum Przedsiębiorczości („Opracowanie innowacyjnej technologii wytwarzania aplikacji mobilnych dla genetyki konsumenckiej – MOBIGEN”). Łączny budżet tych projektów wynosi ponad 9 milionów złotych. Ze względu na doświadczenie dra Korostyńskiego w działalności na styku nauki i biznesu, został On powołany w 2018 roku na stanowisko kierownika Działu Transferu Technologii w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie.

Za swą działalność naukową Habilitant był wielokrotnie nagradzany. W 2011 roku otrzymał trzyletnie Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. Za współautorstwo artykułów naukowych o wysokiej wartości merytorycznej dr Korostyński był nagradzany nagrodą im. Parnasa (2008 r.), nagrodą Dyrektora IF PAN (2008 r.), nagrodą im. Konorskiego (2009 r.), zespołową nagrodą Rektora WUM (2018 r.), nagrodą IV Międzynarodowego Forum Medycyny Personalizowanej (2019 r.).

Podsumowując aktywność naukową Habilitanta chcę podkreślić, że odbywa się ona na wielu płaszczyznach. Dr Michał Korostyński posiada cenne i ściśle sprofilowane kompetencje badawcze, szeroko rozbudowaną sieć współpracy naukowej w kraju i zagranicą, doświadczenie w pozyskiwaniu środków na badania naukowe oraz umiejętność nie tylko kreowania współpracy z otoczeniem gospodarczym, ale także wsłuchiwania się w aktualne potrzeby rynku i odpowiadania na nie poprzez tworzenie opartych na swej wiedzy rozwiązań bioinformatycznych.

### **Wniosek końcowy**

Nie ulega wątpliwości, że cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych przedstawionych przez dra Michała Korostyńskiego jako osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne. Habilitant wykazał się również istotną aktywnością naukową, którą realizował w więcej niż jednej instytucji naukowej. Tym samym spełnił wymóg opisany w art. 219 ust. 1 pkt. 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Mając na uwadze powyższe fakty, z pełnym przekonaniem popieram wniosek dra Michała Korostyńskiego o nadanie Mu przez Radę Naukową Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki medyczne.

A handwritten signature in black ink, reading "Tomasz Plech". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke above the name.