

Lublin dnia 05 maja 2026

prof. dr hab. Barbara Budzyńska
Samodzielna Pracownia Badań Behawioralnych
Wydział Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
mgr Katarzyny Ciapały
pt. „Wpływ farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego
oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków
sygnałowych na objawy bólu neuropatycznego i efektywność
leków opioidowych w modelach przedklinicznych”

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska pt. „Wpływ farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych na objawy bólu neuropatycznego i efektywność leków opioidowych w modelach przedklinicznych” złożona przez mgr Katarzynę Ciapałę została napisana pod kierunkiem prof. dr hab. Joanny Miki i zrealizowana w ramach projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (SONATA 2015/17/D/NZ4/02284 i OPUS 2021/43/B/NZ7/00230).

Tematyka badawcza rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska wpisuje się w jeden z najbardziej aktualnych i klinicznie istotnych problemów współczesnej farmakologii – poszukiwanie nowych strategii leczenia

przewlekłego bólu neuropatycznego. Ból neuropatyczny dotyka szacunkowo 7–10% populacji ogólnej i pozostaje schorzeniem o niedostatecznie poznanej patogenezie oraz ograniczonej efektywności dostępnej farmakoterapii. Wybór tematu – koncentrującego się na roli szlaku kynureninowego oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych (MAPK, PI3K, Nrf2) w modulacji bólu neuropatycznego i odpowiedzi opioidowej – jest zatem uzasadniony zarówno z perspektywy naukowej, jak i terapeutycznej. Praca wpisuje się w nurt badań podstawowych prowadzonych w Zakładzie Farmakologii Bólu Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie.

Podstawa rozprawy doktorskiej

Niniejsza rozprawa doktorska jest cyklem sześciu spójnych tematycznie publikacji naukowych, opublikowanych w latach 2021–2025 w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych, posiadających współczynnik Impact Factor (IF). Dwie z nich to prace przeglądowe, a cztery to prace oryginalne.

- **4.1 (praca przeglądowa)** – Ciapała K., Mika J., Rojewska E. The Kynurenine Pathway as a Potential Target for Neuropathic Pain Therapy Design: From Basic Research to Clinical Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(20):11055. **MDPI; IF=6,208; MNiSW=140**
- **4.2 (praca oryginalna)** – Ciapała K., Pawlik K., Ciechanowska A., Mika J., Rojewska E. Effect of pharmacological modulation of the kynurenine pathway on pain-related behavior and opioid analgesia in a mouse model of neuropathic pain. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2023; 461:116382. **Elsevier; IF=3,3; MNiSW=140**
- **4.3 (praca przeglądowa)** – Ciapała K., Mika J. Advances in Neuropathic Pain Research: Selected Intracellular Factors as Potential Targets for Multidirectional Analgesics. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(11):1624. **MDPI; IF=4,3; MNiSW=140**
- **4.4 (praca oryginalna)** – Ciapała K., Rojewska E., Pawlik K., Ciechanowska A., Mika J. Analgesic Effects of Fisetin, Peimine, Astaxanthin, Artemisinin, Bardoxolone Methyl and 740 Y-P and Their Influence on Opioid Analgesia in a Mouse Model of Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(10):9000. **MDPI; IF=4,9; MNiSW=140**
- **4.5 (praca oryginalna)** – Ciapała K., Pawlik K., Ciechanowska A., Makuch W., Mika J. Promising effects of astaxanthin on pain-related behaviors and morphine tolerance in a mouse model of neuropathic pain: Possible involvement of Nrf2 and the NMDA receptor subunit NR2B. *Neurotherapeutics*. 2025; 22(6):e00765. **Elsevier; IF=6,9; MNiSW=140**
- **4.6 (praca oryginalna)** – Ciapała K., Pawlik K., Ciechanowska A., Makuch W., Mika J. Astaxanthin has a beneficial influence on pain-related symptoms and opioid-induced hyperalgesia in mice with diabetic neuropathy — evidence from behavioral studies. *Pharmacological Reports*. 2024; 76(6):1346–1362. **Springer; IF=3,8; MNiSW=100**

Sumaryczny wskaźnik cytowań (IF) artykułów stanowiących podstawę dysertacji wynosi **29,408**, co odpowiada **800 punktom MNiSW**. Mgr Katarzyna Ciapała jest pierwszym autorem we wszystkich sześciu publikacjach wchodzących w skład cyklu, co jednoznacznie świadczy o jej wiodącym i samodzielnym wkładzie merytorycznym w realizację przedstawionych badań — zarówno na etapie konceptualizacji, projektowania eksperymentów, ich wykonania, analizy danych, jak i przygotowania manuskryptów. Pragnę podkreślić, że wszystkie publikacje zostały przygotowane starannie zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim, z dużą dbałością o szczegóły.

W swoich badaniach Doktorantka dokonała weryfikacji trzech grup hipotez badawczych. Pierwsza z nich zakładała, że farmakologiczna modulacja szlaku kynureninowego na różnych jego etapach wpływa na nadwrażliwość bólową oraz skuteczność analgetyczną leków opioidowych w mysim modelu podwiązania nerwu kulszowego. Uzasadnienie podjęcia tego tematu zostało bardzo rzetelnie i klarownie przedstawione oraz dobrze osadzone w dostępnej literaturze naukowej. Doktorantka wykazała, że farmakologiczna modulacja szlaku kynureninowego na poziomie rdzenia kręgowego istotnie wpływa na nocycępcję — zarówno poprzez hamowanie enzymu KMO i ograniczenie produkcji neurotoksycznego kwasu chinolinowego, jak i poprzez zwiększenie dostępności L-kynureniny jako substratu dla neuroprotektoryjnej gałęzi szlaku. Co szczególnie istotne, po raz pierwszy wykazano, że modulatory szlaku kynureninowego wzmacniają działanie przeciwbólowe morfiny, buprenorfiny i oksykodonu w modelu neuropatii, co stanowi wynik o dużym potencjale translacyjnym. Zagadnienia te opisano w publikacjach 4.1 i 4.2.

Druga grupa hipotez dotyczyła roli wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych — kinaz MAP (p38, ERK1/2, JNK), czynnika transkrypcyjnego Nrf2 oraz szlaku PI3K — w patogenezie bólu neuropatycznego oraz możliwości ich wielokierunkowej modulacji farmakologicznej. Praca przeglądowa (publikacja 4.3) stanowi merytoryczne uzasadnienie wyboru badanych substancji i identyfikuje związki o najwyższym potencjale analgetycznym, natomiast weryfikacja eksperymentalna przeprowadzona została w publikacji 4.4. Doktorantka zastosowała panel sześciu substancji o zróżnicowanych profilach farmakologicznych — peiminy, fisetyny, artemizyniny, astaksantyny, bardoksolonu metylu oraz 740 Y-P — podawanych podpajęczynówkowo w modelu CCI. Wykazała, że spośród badanych substancji to peimina, fisetyna i astaksantyna skutecznie zmniejszają nadwrażliwość

na bodźce dotykowe i termiczne, podczas gdy artemizynina — mimo działania hamującego na MAPK — nie wykazywała efektu analgetycznego po jednorazowym podaniu podpajęczynówkowym. Wykazano ponadto, że selektywna aktywacja Nrf2 i PI3K sama w sobie wywołuje efekt przeciwbólowy, co poszerza dotychczasowy paradygmat terapii neuropatii oparty wyłącznie na inhibicji szlaków prozapalnych.

Trzecia — i najszerzej rozwinięta — część badań poświęcona była identyfikacji molekularnych punktów uchwytu astaksantyny, wyłonionej jako najbardziej obiecujący kandydat w publikacji 4.4, oraz ocenie jej skuteczności w dwóch modelach neuropatii o odmiennej etiologii. Doktorantka wykazała, że wielokrotne dootrzewnowe podania astaksantyny zapewniają długotrwałą ulgę w bólu, opóźniają rozwój tolerancji morfinowej i zapobiegają hiperalgezji indukowanej opioidami — zarówno w modelu CCI (publikacja 4.5), jak i w modelu neuropatii cukrzycowej indukowanej STZ (publikacja 4.6). Po raz pierwszy potwierdzono, że kluczowym mechanizmem analgetycznego działania astaksantyny jest aktywacja czynnika transkrypcyjnego Nrf2 — co udowodniono przy użyciu selektywnego inhibitora Nrf2, trigonelliny — oraz modulacja podjednostki NR2B receptora NMDA, czego dowodem jest zdolność astaksantyny do blokowania pronocyceptywnego działania kwasu chinolinowego. Wynik ten jest szczególnie wartościowy, gdyż łączy dwa główne nurty badawcze dysertacji — szlak kynureninowy i sygnalizację wewnątrzkomórkową — w jednym spójnym mechanizmie.

Podsumowując, przeprowadzone przez Doktorantkę badania dostarczają nowych, kompleksowych danych dotyczących farmakologicznej modulacji bólu neuropatycznego, wskazując jednocześnie na astaksantynę jako wyjątkowo obiecującą substancję analgetyczną skuteczną w neuropatii o zróżnicowanej etiologii, niezależnie od płci zwierząt. Spójność logiczna całego cyklu — od przeglądu literatury, przez systematyczne badania porównawcze, po pogłębioną analizę mechanizmów działania najbardziej obiecującego kandydata — świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki i umiejętności planowania badań.

Struktura rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Ciapały została napisana w języku polskim z anglojęzycznym streszczeniem i liczy 234 strony. Obejmuje alfabetyczny wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis publikacji wchodzących w skład doktoratu, rozbudowany wstęp, cel badań, metodologię badań, główne zagadnienia doktoratu

zawierające pełne teksty sześciu publikacji, dyskusję, podsumowanie najważniejszych wyników, wnioski końcowe, piśmiennictwo, spis wszystkich publikacji Doktorantki, oświadczenia współautorów oraz zgody Lokalnej Komisji Etycznej.

Wstęp został napisany w zwięzłym i syntetycznym stylu i w połączeniu z dołączonymi do rozprawy kopiami publikacji w zupełności wystarcza i pozwala czytelnikowi zorientować się w obszarze badawczym.

Rozdział dotyczący metodologii badań zawiera najważniejsze informacje dotyczące zastosowanych modeli zwierzęcych, dróg podania substancji, testów behawioralnych oraz technik analitycznych. W połączeniu z kopiami manuskryptów opis ten jest wystarczający. Warto odnotować, że Doktorantka w sposób przejrzysty wskazuje, które z czterech prac oryginalnych odnoszą się do danego modelu i danej drogi podania, co ułatwia nawigację po obszernym materiale eksperymentalnym.

W dalszej części dysertacji znajdują się obszernie wprowadzenia do poszczególnych publikacji (rozdziały 4.1–4.6), które pełnią podwójną rolę: syntetyzują wiedzę literaturową stanowiącą punkt wyjścia dla każdego badania oraz wyjaśniają logikę ich sekwencji — od prac przeglądowych, przez pierwsze eksperymenty farmakologiczne, aż po pogłębioną analizę mechanizmów działania astaksantyny. Takie rozwiązanie strukturalne jest w mojej ocenie szczególnie trafne i znacząco podnosi czytelność dysertacji jako spójnej całości, a nie jedynie zbioru odrębnych artykułów.

Ogólna dyskusja wszystkich wyników (rozdział 5.), będąca jednocześnie ich podsumowaniem, jest niewątpliwie wartością dodaną tej rozprawy. Autorka podjęła próbę wyjaśnienia zaobserwowanych zjawisk zarówno na poziomie behawioralnym, jak i molekularnym, opierając się na dobrze dobranej i aktualnej literaturze naukowej oraz wskazując możliwe kierunki dalszych badań. O dojrzałości Doktorantki jako samodzielnego naukowca świadczy również świadomość ograniczeń zastosowanego podejścia metodycznego i ewentualnych możliwości poprawy planu badawczego. Informacje zawarte w tej części w dużej mierze wyprzedziły większość pytań, które nasunęły mi się po lekturze dysertacji.

Całości dopełniają przejrzyste podsumowanie najważniejszych wyników ujęte w formie punktów (rozdział 6.) oraz wnioski końcowe (rozdział 7.), które w sposób jednoznaczny i zgodny z uzyskanymi danymi eksperymentalnymi zamykają cykl badawczy. Graficzna strona pracy i dbałość o szczegóły są kolejną mocną stroną recenzowanej dysertacji

— ryciny poglądowe przygotowane przy użyciu programu BioRender są czytelne, estetyczne i skutecznie ilustrują omawiane mechanizmy. Na uwagę zasługuje również znaczny dorobek naukowy mgr Katarzyny Ciapały, na który składają się publikacje naukowe, doniesienia konferencyjne oraz aktywny udział w projektach finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, co świadczy o znaczącym zaangażowaniu Doktorantki w życie naukowe i stanowi dobry wskaźnik prognostyczny dla dalszej kariery badawczej.

Uwagi dotyczące recenzowanej rozprawy

Podczas czytania pracy nasunęły mi się następujące uwagi i pytania:

- Brak efektu przeciwbólowego artemizyniny po jednorazowym podaniu podpajęczynówkowym jest wynikiem interesującym. Czy rozważano zastosowanie wyższych dawek lub dłuższego schematu podawania w celu wyjaśnienia obserwowanej rozbieżności z doniesieniami innych grup badawczych, stosujących wielokrotne podania dootrzewnowe?
- Cały cykl badań opiera się wyłącznie na mysim modelu doświadczalnym (Albino Swiss). Jak Autorka odnosi się do ograniczonej translacyjności wyników w kontekście różnic międzygatunkowych w zakresie aktywności enzymów szlaku kynureninowego, wspomnianej zresztą w dyskusji?
- Astaksantyna jest powszechnie dostępnym suplementem diety o udokumentowanym profilu bezpieczeństwa. Czy Autorka podjęłaby się określenia szacunkowego zakresu dawek mogących mieć znaczenie kliniczne, ekstrapolowanych z zastosowanych dawek u myszy? Jakie są — w opinii Autorki — główne bariery translacyjne, które należy pokonać, aby wyniki badań przedklinicznych mogły znaleźć przełożenie na praktykę terapeutyczną?
- W opisie modelu neuropatii cukrzycowej indukowanej streptozotocyną zarówno w rozdziale metodycznym rozprawy, jak i w odpowiadającej publikacji (publikacja 4.6, *Pharmacological Reports*, 2024) podano jedynie, że STZ rozpuszczono w wodzie, pomijając kluczowe parametry przygotowania roztworu — takie jak zastosowanie buforu cytrynianowego o pH 4,5, będącego standardowym stabilizatorem STZ,— co rodzi wątpliwości co do powtarzalności i standaryzacji zastosowanego protokołu.
- Wśród drobnych uchybień edytorskich warto odnotować brak w Alfabetycznym Wykazie Skrótów oznaczeń CCI (ang. chronic constriction injury) i STZ

(streptozotocyna) — czyli modeli eksperymentalnych stanowiących fundament całej dysertacji — a także skrótu NOR, użytego w tekście bez uprzedniego zdefiniowania. Przedstawione powyżej uwagi absolutnie nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy, którą całościowo oceniam bardzo wysoko.

Konkluzja

Podsumowując, recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska stanowi oryginalne i wartościowe podejście do złożonego problemu badawczego i wymagające ogromnego nakładu pracy Doktorantki. Mgr Katarzyna Ciapała wykazała szeroką wiedzę teoretyczną w zakresie obejmującym rozprawę doktorską oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie postawionego problemu badawczego i w pełni wypełnia cele określone dla rozpraw doktorskich. W mojej ocenie rozprawa doktorska mgr Katarzyny Ciapały spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024 poz. 1571 z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie o dopuszczenie mgr Katarzyny Ciapały do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom rozprawy, jej innowacyjność, walory poznawcze i aplikacyjny charakter wyników pragnę przedłożyć wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Katarzyny Ciapały.

Barbara Budzyńska