

Łódź, dn. 8 maja 2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Ciapały
„Wpływ farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego oraz wybranych
wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych na objawy bólu neuropatycznego
i efektywność leków opioidowych w modelach przedklinicznych”
wykonanej w Instytucie Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk
pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Joanny Mika

Praca doktorska mgr Katarzyny Ciapały została wykonana w Zakładzie Farmakologii Bólu. Celem pracy doktorskiej było określenie znaczenia farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych w nadwrażliwości na bodźce, jak również w odpowiedzi behawioralnej po podaniu wybranych leków opioidowych w modelach bólu neuropatycznego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowana w języku polskim, obejmuje łącznie 234 strony maszynopisu i przyjęła formę pracy opartej na cyklu 6 publikacji naukowych. W tym miejscu warto podkreślić, że łączna wartość współczynnika Impact Factor (IF) prac wchodzących w cykl publikacji wynosi aż 29,408, a liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) jest równa 800. Rozprawa została podzielona na następujące rozdziały: Wstęp, Cel badań, Metodologia badań, Główne zagadnienia doktoratu, Dyskusja, Podsumowanie najważniejszych wyników, Wnioski końcowe oraz Piśmiennictwo, liczące 357 pozycji (NB, rozdział ten nie został wymieniony w Spisie treści). Ponadto, w recenzowanej rozprawie doktorskiej znajduje się Alfabetyczny wykaz skrótów, Streszczenie i *Abstract*, Spis publikacji wchodzących w skład doktoratu, Spis wszystkich publikacji, Oświadczenia współautorów oraz Zgody II Lokalnej Komisji Etycznej. Warto dodać, że dorobek naukowy Doktorantki jest imponujący: obejmuje łącznie 32 pozycje z sumarycznym IF 154.555, sumaryczną liczbą punktów MNiSW 3560 oraz łączną całkowitą liczbą cytowań = 646, bez autocytowań = 515.

Ból neuropatyczny stanowi wciąż nie do końca zbadane zjawisko, wynikające z choroby lub uszkodzenia układu nerwowego (włączamy tu neuropatie pourazowe i pooperacyjne), a jego etiopatologia wiąże się z takimi zjawiskami jak uraz mechaniczny, choroba nowotworowa i jej terapia, zaburzenia metaboliczne czy zakażenie wirusowe. Jak zauważyła Doktorantka, obecnie dostępne, zindywidualizowane terapie bólu są często mało skuteczne, a złagodzenie objawów obserwowane jest jedynie u połowy leczonych pacjentów. Dlatego też problem bólu neuropatycznego, zaangażowanych mechanizmów i szlaków komórkowych, jak również (nie)skuteczności jego terapii jest niezwykle aktualny, a zgłębienie go może mieć wymierny aspekt translacyjny.

We Wstępie, bardzo zwięźle napisanym a jednocześnie wyczerpującym poruszaną tematykę, Doktorantka dokonała syntezy dostępnej wiedzy na temat bólu i nocycepcji (w tym bólu neuropatycznego) oraz analizy roli szlaku kynureninowego i wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych w bólu neuropatycznym, a także możliwych terapii przeciwbólowych. Poruszane zagadnienia są niezwykle obszerne i ich opis mógłby zająć kilka opasłych tomów – niemniej jednak Doktorantka w sposób zrozumiały i przystępny przedstawiła je w odpowiednio skrótowej formie. Bardzo się cieszę z faktu, że Doktorantka przedstawiła – obok klasycznej „drabiny analgetycznej” również farmakologiczne i nefarmakologiczne metody terapii rekomendowanej specyficznie w leczeniu bólu neuropatycznego.

Cel główny pracy i szczegółowe zostały jasno sprecyzowane: Doktorantka zadeklarowała podjęcie próby oceny wpływu farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych na procesy bólowe i analgezję opioidową w mysim modelu neuropatii pourazowej i/lub cukrzycowej.

Metodyka pracy objęła wspomniane wyżej modele *in vivo* (model podwiązania nerwu kulszowego, model neuropatii cukrzycowej wywołanej streptozotocyną), wsparte testami behawioralnymi oraz badaniami *ex vivo*, obejmującymi analizę zmian w ekspresji mRNA i białka. Bardzo ciekawym zabiegiem było przygotowanie syntezy wykorzystanych metod w postaci ryciny (niejako Abstraktu graficznego) – choć muszę przyznać, że zabrakło mi w niej krótkiej charakterystyki stosowanych substancji. Niemniej jednak jest to drobny zarzut, który nie wpływa na odbiór poziomu merytorycznego rozdziału.

Cykl publikacji otwiera praca przeglądowa pt. „*The Kynurenine Pathway as a Potential Target for Neuropathic Pain Therapy Design: From Basic Research to Clinical Perspectives*” (International Journal of Molecular Sciences, 2021) dostarczająca analizy istotnych aspektów patofizjologii bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem roli szlaku kynureninowego oraz dyskutująca znaczenie kliniczne odkryć dokonanych w tym obszarze.

W pracy oryginalnej pt. „*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) Doktorantka przedstawiła charakterystykę zmian w poziomie mRNA enzymów i innych czynników powiązanych ze szlakiem kynureninowym w mysim modelu bólu neuropatycznego wywołanego podwiązaniem nerwu kulszowego, w tym po podaniu L-kynureniny i jej inhibitora oraz wybranych opioidów. Zweryfikowała również efektywność przeciwbólową wielu substancji, w tym wspomnianych opioidów, m.in. w zależności od drogi podania. Uzyskane wyniki potwierdziły rolę szlaku kynureninowego w bólu neuropatycznym oraz możliwe punkty modyfikacji obecnych terapii w celu poprawy ich skuteczności.

W kolejnej pracy przeglądowej pt. „*Advances in Neuropathic Pain Research: Selected Intracellular Factors as Potential Targets for Multidirectional Analgesics*” (Pharmaceuticals,

2023) Doktorantka przedyskutowała potencjał terapeutyczny minocykliny, astaksantyny, fisetyny i peiminy w kontekście łagodzenia objawów bólu neuropatycznego. Co istotne, Doktorantka wskazała na możliwość leczenia bólu neuropatycznego poprzez celowanie w różnorodne ścieżki sygnałowe i procesy, w tym stan zapalny i stres oksydacyjny.

W dalszych badaniach, których wyniki opublikowano w pracy oryginalnej pt. „*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), Doktorantka scharakteryzowała efekt przeciwbólowy wybranych modulatorów ścieżek sygnałowych w modelu bólu neuropatycznego i porównała go z działaniem opioidów. Przeprowadziła również badania dla koadministracji wybranych związków. Co istotne, Doktorantka wykazała obiecujący potencjał terapeutyczny inhibitorów kinaz MAPK oraz NFκB, jak również aktywatorów Nrf2.

W kolejnej pracy (trzeciej oryginalnej) pt. „*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) Doktorantka przedstawiła wyniki badań nad astaksantyną w mysim modelu bólu neuropatycznego wywołanego podwiązaniem nerwu kulszowego. Doktorantka potwierdziła działanie przeciwbólowe badanego związku, jednocześnie wykazując zaangażowanie czynnika Nrf2 oraz ścieżki sygnałowej zależnej od receptorów NMDA w analgetyczny efekt astaksantyny.

W ostatniej pracy cyklu (czwartej oryginalnej), zatytułowanej „*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), Doktorantka kontynuowała badania nad astaksantyną, wykorzystując model neuropatii cukrzycowej wywołanej streptozotocyną. Doktorantka wykazała przeciwbólowe działanie badanego związku (zmniejszanie nadwrażliwości dotykowej i termicznej) oraz zdolność do opóźniania rozwoju tolerancji na morfinę i hamowania występowania hiperalgezji indukowanej opioidami, przy jednoczesnym braku wpływu na poziom glukozy we krwi, masę ciała czy koordynację ruchową. Ważnym odkryciem było wykazanie silniejszego efektu przeciwbólowego astaksantyny (przy wielokrotnym podaniu) niż w skojarzeniu z morfiną.

Podsumowując, Doktorantka dokonała niezwykle ciekawych i ważnych odkryć naukowych, poszerzając naszą wiedzę o bólu neuropatycznym, roli w nim szlaku kynureninowego, jak również wskazując liczne punkty uchwytu dla planowanych terapii przeciwbólowych, jednocześnie analizując potencjał wybranych modulatorów ścieżek wewnątrzkomórkowych. Podjęte prace badawcze zaowocowały licznymi, ważnymi z punktu widzenia nauk podstawowych, jak i zastosowań klinicznych obserwacjami, otwierając kolejne możliwości badań w obszarze etiopatologii bólu neuropatycznego.

Nawiązując do powyższych spostrzeżeń odnoszących się do recenzowanej rozprawy, chciałbym dopytać Doktorantkę czy wzięła pod uwagę deklarowane w literaturze

przeciwstarzeniowe działanie niektórych z badanych przez nią związków (np. fisetyny). W mojej opinii może to być niezwykle ciekawy, ale i istotny kierunek badań nad etiopatologią bólu neuropatycznego, jak również możliwości wykorzystania tych konkretnych związków w terapii bólu, w tym terapii wspomagającej. Być może takie badania były już realizowane?

Chciałbym również zapytać, czy w opinii Doktorantki - w świetle uzyskanych wyników i dostępnej literatury - za działanie przeciwbólowe astaksantyny odpowiada bardziej jej wpływ na Nrf2 czy receptor NMDA?

Poza drobnymi zastrzeżeniami dotyczącymi strony edytorskiej pracy (literówki, drobne potknięcia techniczne, jak wspomniana wyżej nieścisłość w obrębie spisu treści), nie mam uwag do recenzowanej pracy. Merytorycznie jest ona na bardzo wysokim poziomie, odkrycia są nowatorskie, dyskusja jest dojrzała i wskazująca na dobre rozeznanie Doktorantki w podejmowanej tematyce. Należy również stwierdzić, że Doktorantka wykazała się samodzielnością w planowaniu i prowadzeniu badań.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam, że 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 o dopuszczenie mgr Katarzyny Ciapały do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Ze względu na wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy doktorskiej oraz duże znaczenie uzyskanych wyników dla reprezentowanego obszaru nauki, a także imponujący dorobek naukowy poparty publikacjami w prestiżowych czasopismach i o wysokiej cytowalności, wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy.