

Warszawa, 4 maja 2026

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Katarzyny Ciapały

zatytułowanej

***Wpływ farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego oraz wybranych
wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych na objawy bólu neuropatycznego i
efektywność leków opioidowych w modelach przedklinicznych***

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Ciapały wykonana została pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. n. med. Joanny Miki w Zakładzie Farmakologii Bólu Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska dotyczy niezwykle istotnego i aktualnego problemu, jakim jest uporczywy ból neuropatyczny, przyczyniający się do znacznego pogorszenia jakości życia pacjentów. Do występowania bólu neuropatycznego przyczyniają się urazy lub choroby układu somatosensorycznego, a jego mechanizmy pozostają w dużej mierze nieznane, ograniczając w ten sposób możliwość stosowania skutecznych, celowanych terapii farmakologicznych. W podjętych badaniach, Autorka odnosi się do powyższego zagadnienia, skupiając się na szczegółowym poznaniu przede wszystkim szlaku kynureninowego oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych i ich modulacji przez zastosowanie wysoko specyficznych substancji aktywnych w celu zaproponowania potencjalnej strategii terapeutycznej w uśmierzaniu przewlekłego bólu. W tym ujęciu, tematyka podjętych badań i rozprawy doktorskiej znakomicie wpisuje się w zapotrzebowanie społeczne, odpowiadając na jedno z najbardziej aktualnych wyzwań medycyny i farmakologii doświadczalnej.

Rozprawa doktorska opiera się na aż sześciu publikacjach w renomowanych czasopismach naukowych, w tym dwóch prac przeglądowych oraz czterech prac zawierających wyniki prowadzonej przez Autorkę pracy badawczej. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że we wszystkich wymienionych publikacjach wchodzących w skład zbioru, Pani mgr Katarzyna Ciapała występuje jako pierwszy, wiodący autor. Obie publikacje przeglądowe ściśle odnoszą się do podjętej tematyki badawczej i wskazują na

dogłębną znajomość zagadnienia. Co istotne, prace stanowiące przegląd aktualnego stanu badań opublikowane zostały w czasopiśmie o wspólnym, wysokim współczynniku oddziaływania wynoszącym 10,5 oraz mieszczących się w pierwszym kwartylu.

Uzyskane wyniki przeprowadzonej pracy badawczej zostały opublikowane w renomowanych czasopiśmie, a ich sumaryczny współczynnik oddziaływania to około 20, co jest bardzo znaczącym osiągnięciem naukowym. Zebrane prace stanowią bardzo logiczną, konsekwentną i dobrze opracowaną sekwencję badań nad poznaniem mechanizmów wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, a zdobyta wiedza stanowiła podstawę do prac doświadczalnych nad farmakologiczną modulacją wybranych składowych badanych ścieżek sygnalizacyjnych.

Zbiór publikacji poprzedzony został obszernym (liczącym 42 strony) opisem, składającym się ze spisu treści, wykazu skrótów, 16-stronnicowego wprowadzenia, opisu metod badawczych oraz syntetycznego opisu zagadnień oraz wyników zawartych w poszczególnych publikacjach, które w całości zamieszczone zostały w dysertacji. W części zawierającej wprowadzenie do rozprawy doktorskiej znalazły się starannie przygotowane podrozdziały odnoszące się do definicji bólu i opisów procesów nocyciepcji, następnie przedstawiona została charakterystyka i mechanizmy powstawania bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem roli szlaku kynureninowego. Kolejna część wstępu opisuje tzw. drabinę analgetyczną i farmaceutyki stosowane w terapii bólu neuropatycznego. Część opisowa wzbogacona została trzema bardzo starannie wykonanymi polskojęzycznymi rycinami, znacząco pomagającymi w zagłębieniu się w podjętą tematykę badawczą.

Cel główny został sformułowany jasno i jednocześnie odnosi się do tytułu rozprawy doktorskiej. Jest nim określenie znaczenia farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego oraz wybranych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych na procesy nocyciepcji oraz efekty przeciwbólowe leków opioidowych u myszy w modelu bólu neuropatycznego wywołanego podwiązaniem nerwu kulszowego i/lub w modelu neuropatii cukrzycowej. Cele szczegółowe doprecyzowujące cel główny zostały zrealizowane w poszczególnych etapach badawczych obejmujących zarówno modele *in vivo*, jak i *ex vivo*.

Zastosowana metodyka badawcza zasługuje na bardzo wysoką ocenę. Autorka wykorzystała dwa zaawansowane modele wywoływania bólu neuropatycznego:

- Model podwiązania nerwu kulszowego
- Model neuropatii cukrzycowej wywołanej streptozotocyną

Badane farmaceutyki podawane były w wymienionych modelach trzema drogami: stosując odpowiednio podanie podpajeczynówkowe, dootrzewnowe lub dożylnie. Na wykonywanie wymienionych procedur uzyskane zostały zgody odpowiednich komisji etycznych, co wymagało niewątpliwie dużego zaangażowania i determinacji Autorki. Otrzymane zezwolenia (w liczbie 13) zostały dołączone do dokumentacji zawartej w rozprawie doktorskiej.

Modele *in vivo* wzbogacone zostały poprzez badania materiału biologicznego pozyskiwanego *ex vivo* z poziomu L4-L6 lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego, wykorzystanego do przeprowadzenia wybranych oznaczeń molekularnych i biochemicznych. Badania przeprowadzone zostały na myszach, a liczba wszystkich zwierząt wykorzystanych w badaniach wynosiła 1314. Dobór metod oceniam jako trafny i dobrze dobrany do realizacji założonych celów szczegółowych projektu doktorskiego. Szczególną wartość przedstawiają testy behawioralne, pozwalające weryfikować rzeczywistą skuteczność stosowanych związków w redukcji bólu neuropatycznego.

Część dotycząca uzyskanych wyników składa się z wcześniej wymienionych czterech prac oryginalnych, z których każda dodatkowo w rozprawie doktorskiej opatrzona jest dwustronicowym skrótem wraz z podsumowaniem osiągniętych wyników i ich znaczenia. I tak, pierwsza z publikacji, datowana na rok 2023, poświęcona została zbadaniu wpływu farmakologicznej modulacji szlaku kynureninowego na nadwrażliwość oraz przeciwbólowe efekty leków opioidowych w mysim modelu bólu neuropatycznego. Na podstawie uzyskanych wyników po raz pierwszy zostało wykazane, że nie tylko zahamowanie aktywacji mikrogleju/makrofagów oraz zablokowanie enzymu KMO, ale również podanie centralnego metabolitu szlaku kynureninowego - L-kynureniny, może zwiększać skuteczność leków opioidowych w neuropatii. W drugiej z prac, Autorka i współpracownicy skupili się na określeniu wpływu wybranych związków (fisetyny, peiminy, astaksantyny, artemizyny, bardoksolonu metylu i 740 Y-P) na nadwrażliwość oraz przeciwbólowe działanie leków opioidowych w mysim modelu bólu neuropatycznego.

Przeprowadzone badania wskazują, że to astaksantyna wykazuje szczególnie wysoki potencjał przeciwbólowy. Uzyskany wynik cechuje się dużym potencjałem translacyjnym ze względu na udokumentowany profil bezpieczeństwa stosowania i status astaksantyny jako suplementu diety.

W tym kontekście trzecia z prac stanowi logiczną kontynuację prowadzonych badań przedklinicznych i odnosi się do oceny wpływu wielokrotnych dootrzewnowych podań astaksantyny na nadwrażliwość oraz rozwój tolerancji morfinowej u myszy w modelu bólu neuropatycznego. Przeprowadzone badania wykazały, że podanie dootrzewnowe astaksantyny zmniejsza nadwrażliwość bólową u samców i samic oraz zapobiega rozwojowi tolerancji morfinowej w mysim modelu bólu neuropatycznego. Jak wykazano, mechanizm przeciwbólowego działania astaksantyny opiera się na jej zdolności do aktywacji Nrf2 oraz blokowania podjednostki NR2B receptora NMDA. Autorzy pracy wysnuwają wniosek, że astaksantyna może stanowić obiecujący, potencjalny środek terapeutyczny w leczeniu bólu neuropatycznego, zarówno stosowana samodzielnie, jak i w skojarzeniu z morfiną.

Uzyskane wyniki skłoniły Autorkę do przetestowania wpływu wielokrotnych dootrzewnowych podań astaksantyny na nadwrażliwość oraz rozwój tolerancji morfinowej w kolejnym modelu zwierzęcym, jakim jest mysi model neuropatii cukrzycowej. Przeprowadzone eksperymenty ponownie dostarczyły dowodów na to, że astaksantyna skutecznie łagodzi objawy bólu neuropatycznego w modelu neuropatii cukrzycowej u obu płci, jednocześnie zapobiegając rozwojowi nadwrażliwości indukowanej morfiną.

Po rozdziale zawierającym prace oryginalne następuje licząca 15 stron część poświęcona dyskusji, co wydaje się być bardzo logicznym układem, zdecydowanie ułatwiającym podążanie za wynikami uzyskiwanymi w ramach tematu wiodącego pracy naukowej, zakończona posumowaniem i spójnymi wnioskami końcowymi. Dodatkowo, w rozprawie doktorskiej zamieszczona została obszerna bibliografia, licząca 357 pozycji, sięgających bieżącego roku oraz wykaz pełnego dorobku publikacyjnego Autorki, na który składają się aż 32 prace, z których zdecydowana większość (28 publikacji) to prace oryginalne. Jest to imponujący dorobek, wskazujący na dojrzałość naukową Autorki i konsekwentne dążenie do stałego rozwoju zawodowego.

Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo wysoka staranność edytorska – praca została przygotowana w sposób niezwykle estetyczny, z zachowaniem poprawnego i precyzyjnego języka naukowego. Ryciny, wykresy oraz schematy cechują się wysoką wartością informacyjną i znacząco ułatwiają odbiór prezentowanych wyników.

Z ogromnym zainteresowaniem zapoznałam się ze wszystkimi pracami oryginalnymi wchodzącymi w skład zbioru stanowiącego podstawę rozprawy doktorskiej, które wykazują i potwierdzają wielopoziomowy i złożony charakter patomechanizmów bólu neuropatycznego. Uzyskane niezwykle obiecujące wyniki o potencjale translacyjnym skłaniają do postawienia kilku pytań Autorce rozprawy. Pierwsze z nich dotyczy możliwości opracowania potencjalnych protokołów terapeutycznych, celowanych w redukcję bólu neuropatycznego u pacjentów. Jaki mógłby być potencjalny schemat podawania astaksantyny, czy jest dawko-zależny w przypadku redukcji bólu neuropatycznego i czy jest ona obecnie rozważana jako koanalgetyk? Czy ze względu na możliwość szerokiego stosowania brane jest pod uwagę podawanie doustne, uwzględniające parametry odnoszące się do biodostępności i okresu półtrwania *in vivo*? Jakich ewentualnie skutków ubocznych można by się spodziewać na podstawie badań prowadzonych na zwierzętach? Jakie są obecnie kierunki i możliwe ograniczenia w badaniach klinicznych, jeśli chodzi o możliwość zastosowania astaksantyny?

Odnosząc się do kolejnych obiecujących wyników zawartych w rozprawie doktorskiej: czy dożylne podanie minocykliny, prowadzące do zmniejszenia nadwrażliwości na bodźce dotykowe i jej łączne podanie z L-kynureniną (lub nowymi syntetycznymi peptydami zawierającymi resztę L-kynureniny lub kwasu kynureninowego) w celu wzmocnienia obserwowanego efektu analgetycznego ma szansę na wejście do fazy badań klinicznych w najbliższej przyszłości?

Biorąc pod uwagę znaczące doświadczenie Autorki w badaniu mechanizmów odpowiedzialnych za indukcję i przebieg procesów bólowych, jaki kierunek dalszych badań wskazałaby jako najbardziej obiecującą kontynuację przedstawionych wyników?

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska autorstwa Pani mgr Katarzyny Ciapały jest pracą wybitną i spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. 2024, poz. 1571 z późn. zm.) i zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu



Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk w Krakowie o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Ciapały do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

Biorąc pod uwagę bardzo wysoką jakość przedstawionych badań i ich znaczenie aplikacyjne oraz fakt, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opiera się na zbiorze sześciu prac z wiodącą rolą Autorki, z przyjemnością i pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Dr hab. n. med. Joanna Sypecka, prof. IMDiK PAN