



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków 3.08.2026

**OCENA**

rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Pawlik-Szczerby pod tytułem

„Nowe strategie farmakologiczne oparte na modulacji komórek glejowych i immunologicznych w modelu bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem roli chemokin w tworzeniu potencjalnej terapii skojarzonej z lekami opioidowymi”

przygotowanej pod opieką naukową prof. dr hab. Joanny Miki

w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie

Postawione przez Doktorantkę cele badawcze dotyczą określenia roli receptorów chemokinowych CCR1 i CCR3, ich endogennych ligandów oraz komórek układu odpornościowego (mikrogleju, makrofagów i neutrofili) w modelu bólu neuropatycznego. Badania skupiały się na ocenie zmian w ekspresji tych cząsteczek, wpływu ich farmakologicznej blokady na nadwrażliwość bólową i skuteczność leków opioidowych oraz wyjaśnieniu molekularnych mechanizmów leżących u podstaw tych procesów.

Uważam, że dwa cele główne oraz cele cząstkowe pracy zostały postawione przez Doktorantkę poprawnie, a wybór tematyki jest uzasadniony i istotny z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Waga podjętego tematu wynika z ograniczonej obecnie skuteczności dostępnych metod leczenia bólu neuropatycznego, który ma charakter przewlekły, istotnie obniża jakość życia pacjentów i jest często oporny na standardową farmakoterapię, w tym leczenie lekami opioidowymi. Poznanie roli receptorów CCR1 i CCR3, ich ligandów oraz udziału mikrogleju, makrofagów i neutrofili w mechanizmach powstawania bólu neuropatycznego i rozwoju tolerancji na opioidy może umożliwić identyfikację nowych celów terapeutycznych i przyczynić się do opracowania skuteczniejszych i bezpieczniejszych metod jego leczenia.

Zakład Farmacji Klinicznej

ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel. +48 12 620 56 54

[www.farmacja.cm.uj.edu.pl](http://www.farmacja.cm.uj.edu.pl)



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została oparta o cykl pięciu artykułów opublikowanych w latach 2020-2025, tj. pracy przeglądowej w czasopiśmie *Molecules* oraz czterech prac oryginalnych w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej (*Immunology*, *Frontiers in Immunology*, *Cells* i *Biomedicine and Pharmacotherapy*). Sumaryczny współczynnik wpływu tych prac wynosi 32,984, co przekłada się na 620 punktów ministerialnych. We wszystkich artykułach mgr inż. Katarzyna Pawlik-Szczerba jest pierwszą Autorką, a załączone Jej, jak i wszystkich Współautorów, oświadczenia wskazują, iż Doktorantka miała udział w tworzeniu koncepcji badań, wykonaniu we współpracy części doświadczalnej, analizie wyników oraz przygotowaniu manuskryptów do druku.

Rozprawa doktorska, napisana w języku polskim, wprowadza czytelnika w tematykę bólu, szczególnie neuropatycznego, jego terapii, odpowiedzi na leczenie w aspekcie płci oraz znaczenia układu immunologicznego w modulacji i przekazywaniu informacji bólowej. Opatrzona jest także streszczeniem w języku polskim i angielskim, alfabetyczną listą skrótów, naukową dyskusją otrzymanych wyników zakończoną tabelarycznym podsumowaniem i wnioskami oraz prawidłowo dobraną bibliografią w liczbie 459 pozycji. I tylko przy trzech pozycjach (nr 82, 109 i 342) brakuje daty wejścia i pobrania pliku ze strony internetowej.

W części teoretycznej mgr inż. Katarzyna Pawlik-Szczerba zawarła szeroki i dokładnie przeanalizowany, chociaż miejscami nadmiernie szczegółowy, przegląd danych literaturowych oraz aktualny stan wiedzy dotyczący patomechanizmów bólu neuropatycznego oraz trafnie uzasadniła potrzebę podjęcia badań nad rolą receptorów chemokinowych. Dobrze uzasadnione jest także uwzględnienie neuroimmunologicznego podłoża reakcji bólowych i różnic w efektach farmakologicznych związanych z płcią. Praca przeglądowa Pawlik i Mika (2023), wchodząca w cykl publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, oparta na analizie 354 artykułów, zidentyfikowała istotną lukę badawczą, a mianowicie niewielką liczbę lub brak danych dotyczących roli receptorów chemokinowych CCR1 i CCR3 w rozwoju i modulacji bólu neuropatycznego. Tak więc dalsze 4 prace oryginalne, opisujące efekty farmakologiczne ligandów tych receptorów, ich interakcje z lekami opioidowymi, wpływ na markery komórkowe i czynniki nociceptywne w szczurzym i mysim modelu bólu neuropatycznego, stanowią znakomitą kontynuację badań w ramach dysertacji doktorskiej.

Zakład Farmacji Klinicznej

ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel. +48 12 620 56 54

[www.farmacja.cm.uj.edu.pl](http://www.farmacja.cm.uj.edu.pl)



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Część doświadczalna, obejmująca zastosowaną metodykę i uzyskane wyniki, jest szczegółowo opisana w opublikowanych artykułach. Dobór metod dowodzi wnikliwego podejścia Doktorantki do postawionych problemów badawczych, a zastosowana metodologia badań biochemicznych i behawioralnych świadczy o Jej należytym przygotowaniu do pracy naukowej. Należy docenić, przygotowane przez Doktorantkę w tej części rozprawy, ryciny obrazujące podejście metodologiczne mające za zadanie realizację postawionych celów głównych i szczegółowych.

Zaprezentowane w pracach oryginalnych wyniki uzupełniają wiedzę na temat:

- roli CCR1 w bólu neuropatycznym poprzez wykazanie zwiększonej ekspresji endogennych ligandów tego receptora po uszkodzeniu nerwu kulszowego, a jego blokada zmniejszała nadwrażliwość mechaniczną i termiczną oraz nasilała działanie morfiny i buprenorfiny. Tym efektom towarzyszyło obniżenie aktywacji mikrogleju, makrofagów, neutrofili i limfocytów oraz korzystna modulacja cytokin;
- roli CCR3 w bólu neuropatycznym poprzez wykazanie zwiększonej ekspresji chemokin CCL7, CCL11 i CCL26, endogennych ligandów tego receptora, a jego antagonistą działał przeciwbólowo i zwiększał skuteczność morfiny w wyniku zahamowania aktywacji neutrofili, limfocytów T i komórek satelitarnych oraz obniżenia poziomu IL-6, CCL7 i CCL11;
- porównania efektów wywołanych blokadą CCR1 i CCR3, osobno i łącznie, w wyniku czego potwierdzono kluczową rolę chemokin CCL2, CCL7 i CCL8 w rozwoju i utrzymaniu bólu neuropatycznego oraz zmniejszenie nadwrażliwości samców i samic. Przy czym selektywna blokada pojedynczego receptora była skuteczniejsza niż jednoczesne hamowanie efektów obu typów receptora chemokinowego;
- potwierdzenia roli neutrofili po podaniu inhibitora mieloperoksydazy, który zmniejszał nadwrażliwość i wzmacniał efekty morfiny, opóźniał rozwój tolerancji morfinowej u obu płci myszy, prawdopodobnie przez korzystną modulację cytokin (wzrost IL-4 i spadek CCL2) oraz hamowanie aktywacji neutrofili;
- roli mikrogleju i makrofagów w zależności od płci myszy – wielokrotne podania inhibitora minocykliny, osłabiało nadwrażliwość i opóźniało rozwój tolerancji morfinowej wyłącznie u samców. Co ciekawe u samic brak było efektu przeciwbólowego, a nawet obserwowano zwiększenie ekspresji czynników prozapalnych, tj. CCL2, CXCL2, TNF $\alpha$ ;

Zakład Farmacji Klinicznej

ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel. +48 12 620 56 54

[www.farmacja.cm.uj.edu.pl](http://www.farmacja.cm.uj.edu.pl)



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

- łącznego podania antagonistów CCR1 i CCR3 z lekami opioidowymi, co zwiększało ich skuteczność przeciwbólową, a tolerancja morfinowa rozwijała się wolniej u samców niż u samic. W ograniczaniu tej tolerancji skuteczniejsze okazało się hamowanie aktywacji neutrofili niż modulacja mikrogleju.

Całościowa dyskusja uzyskanych wyników, zakończona podsumowaniem tabelarycznym w odniesieniu do każdego postawionego celu badań, została przeprowadzona w sposób interesujący, wskazując na spójny i dobrze przemyślany cykl eksperymentów behawioralnych i biochemicznych. Omówione zostały w niej wszystkie główne obserwacje w kontekście dostępnych danych literaturowych, co pozwala na zapoznanie się z samodzielną interpretacją uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Dyskusję charakteryzuje świadoma i krytyczna analiza uzyskanych danych oraz zasługująca na uwagę ostrożność w ich interpretacji. Oceniając ten rozdział stwierdzam, że efekty realizacji tego zadania, tak istotnego w pracy naukowej, świadczą o wiedzy merytorycznej mgr inż. Katarzyny Pawlik-Szczerby, Jej zdolnościach analitycznych oraz umiejętności przejrzystego przedstawiania Swoich przemyśleń. Zebrane wnioski, poparte opracowaną ryciną, są oryginalne i stanowią zbiór logicznie i wzajemnie się uzupełniających danych o istotnej wartości poznawczej.

Poniżej przedstawiam pytania do dyskusji, które są wyrazem zainteresowania jakie wzbudziła lektura rozprawy:

1. zabrakło we wnioskach przynajmniej krótkiego opisu ograniczeń jakie, zdaniem Doktorantki, mogą mieć wpływ na interpretację uzyskanych wyników, zarówno w aspekcie metodologicznym jak i mechanistycznym;
2. który z proponowanych mechanizmów, zdaniem Doktorantki, ma największy potencjał translacyjny – blokada CCR1/CCR3, modulacja mikrogleju czy hamowanie neutrofili?
3. czy, zdaniem Doktorantki, długotrwała blokada układu chemokinowego może mieć negatywne konsekwencje dla funkcjonowania układu odpornościowego, zwłaszcza w aspekcie konieczności prowadzenia długoterminowej terapii bólu neuropatycznego?

Zwracam również uwagę na fakt, że rozprawa doktorska została edytorsko opracowana w sposób wyjątkowo staranny tylko z nielicznymi błędami literowymi (np. str. 32, 172); nigdzie w tekście



UNIwersytet Jagielloński  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

nie zastosowano skrótu IL-1R wprowadzonego w wykazie; limfocyty pomocnicze powinny mieć skrót Th a nie TH; nie stosowanie skrótu *i.t.* wprowadzonego do określania podania podpajęczynówkowego.

Rozprawa doktorska mgr inż. Katarzyny Pawlik-Szczerby obejmuje szeroko zaplanowane i praktyczne badania o istotnej wartości poznawczej. W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, w formie cyklu powiązanych tematycznie artykułów, jest dowodem, iż Doktorantka posiada umiejętności rozwiązywania problemów naukowych, wykazując wiedzę oraz odpowiednie przygotowanie teoretyczne i metodyczne w zakresie poruszanych zagadnień, spełniając tym samym odpowiednie kryteria ustawowe określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018, poz.1668 z późn. zm). Na tej podstawie przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja PAN w Krakowie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Pawlik-Szczerby do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Jednocześnie zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej przygotowanej przez mgr inż. Katarzynę Pawlik-Szczerbę ze względu na wysoką wartość naukową, nowatorski charakter oraz istotny potencjał aplikacyjny uzyskanych wyników. Doktorantka przeprowadziła kompleksowe i metodycznie zaawansowane badania, które w istotny sposób poszerzają wiedzę na temat mechanizmów neuroimmunologicznych leżących u podłoża bólu neuropatycznego. W sposób kompleksowy, wykazała kluczową rolę receptorów chemokinowych CCR1 i CCR3 oraz ich ligandów w mechanizmach rozwoju i utrzymywania bólu neuropatycznego, dostarczając pierwszych dowodów na skuteczność ich farmakologicznej blokady jako potencjalnego podejścia terapeutycznego. Szczególnie cenne są wyniki potwierdzające zwiększenie skuteczności analgetycznej opioidów, identyfikacja odmiennych mechanizmów immunologicznych zależnych od CCR1 i CCR3 oraz uwzględnienie różnic płciowych w odpowiedzi na zastosowane narzędzia farmakologiczne. Osiągnięcia te wnoszą istotny wkład w rozwój wiedzy z zakresu neuroimmunologii bólu oraz stanowią solidną podstawę do opracowania dalszego postępowania translacyjnego.

Prof. dr hab. Anna Wesołowska