

Rzeszów, dnia 4 sierpnia 2025 r.

dr hab. n. med. Agnieszka Gala-Błądzińska, Prof. UR
Collegium Medicum
Uniwersytet Rzeszowski

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

sporządzona na potrzeby przewodu doktorskiego lek. **Wiktorii Grycuk**
zatytułowanej: „**Proenkefalina w przewlekłej chorobie nerek**”

Rozprawa została przygotowana pod kierunkiem
promotora: prof. dr hab. n. med. Jolanty Małyszko
oraz
promotora pomocniczego: dr n. med. Zuzanny Jakubowskiej

1. OPINIA OGÓLNA

Przedłożona mi do recenzji dysertacja doktorska przygotowana przez Panią Wiktorię Grycuk stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe, podejmujące aktualny problem kliniczny o interesującym i nowym znaczeniu dla nefrologii i szeroko pojętych nauk medycznych. Praca prezentuje dobry poziom merytoryczny oraz metodologiczny, a także wykazuje znaczący wkład autorki w rozwój wiedzy na temat roli endogennych opioidów w patofizjologii przewlekłej choroby nerek oraz ich potencjalnej roli w kontekście terapii nerkozastępczej. Rozprawa oparta na cyklu dwóch publikacji z renomowanych czasopism o zasięgu międzynarodowym, spełnia wszystkie formalne i naukowe kryteria stawiane pracom doktorskim.



2. OCENA MERYTORYCZNA

2.1. Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Proenkefalina A 119–159 (PENK A) zyskuje coraz większe uznanie jako czuły i funkcjonalny biomarker czynności nerek, zwłaszcza w kontekście ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Jest to stabilny fragment prekursora endogennych opioidów, którego stężenie we krwi wykazuje silną odwrotną korelację z przesączaniem kłębuszkowym (GFR), co potwierdzono w licznych badaniach referencyjnych (m.in. z użyciem klirensu ioheksolu). PENK wykazuje większą czułość niż klasyczne markery, takie jak kreatynina czy cystatyna C, zwłaszcza w warunkach dynamicznie zmieniającej się funkcji nerek.

Rozprawa doktorska podejmuje próbę odpowiedzi na kluczowe pytanie: czy PENK może być użytecznym markerem funkcji nerek w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializoterapią. Jest to zagadnienie szczególnie istotne, ponieważ wcześniejsze badania sugerowały potencjalną ograniczoną wartość diagnostyczną PENK w tej populacji – głównie z powodu zmienionego klirensu i braku skutecznego usuwania tego markera podczas dializy.

Dodatkowo, przegląd literatury zawarty w pracy wskazuje na powiązania PENK z mechanizmami neuroimmunologicznymi i układem opioidowym, co sugeruje jego rolę nie tylko jako biernego wskaźnika filtracji, ale również jako aktywnego uczestnika w patofizjologii PChN (np. w kontekście świądu mocznicowego). Jednocześnie autorka zwraca uwagę na ograniczenia biomarkera, takie jak zmniejszona czułość w zaawansowanej PChN, wpływ czynników etnicznych na korelację z GFR oraz potrzebę standaryzacji oznaczeń i walidacji wartości referencyjnych.

Znaczenie podjętej problematyki polega zatem na:

- weryfikacji rzeczywistej użyteczności PENK jako funkcjonalnego biomarkera w zaawansowanej przewlekłej chorobie nerek,
- rozpoznaniu ograniczeń zastosowania diagnostycznego PENK w populacji osób dializowanych,
- zestawieniu biologicznego potencjału PENK z realnymi wyzwaniami klinicznymi, co czyni rozprawę wkładem zarówno poznawczym, jak i praktycznym w rozwój diagnostyki w nefrologii.

2.2. Struktura rozprawy

Rozprawa została przygotowana w formie cyklu publikacji, co jest zgodne z obowiązującymi przepisami i praktyką akademicką. Składa się z dwóch artykułów: pracy oryginalnej oraz artykułu przeglądowego, które spójnie i komplementarnie podejmują temat PENK jako biomarkera funkcji nerek w PChN i jej schyłkowym stadium. Prace te zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych, co



świadczy o ich wartości merytorycznej i oryginalności. Struktura rozprawy jest logiczna i przejrzysta — obejmuje wprowadzenie do problematyki, uzasadnienie celowości cyklu, dokładny opis metod, prezentację wyników, pogłębioną dyskusję oraz wnioski końcowe. Całość stanowi spójną i dobrze skomponowaną całość.

2.3. Metodyka badawcza (założenia, cele, metody)

Rozprawa składa się z dwóch powiązanych tematycznie artykułów – oryginalnego i przeglądowego – które razem tworzą spójną całość, koncentrującą się na roli proenkefaliny A 119–159 jako funkcjonalnego biomarkera czynności nerek w populacji pacjentów z PChN i schyłkową niewydolnością nerek.

Celem badania oryginalnego była analiza klinicznej przydatności PENK w ocenie funkcji nerek u pacjentów poddawanych przewlekłej dializoterapii (hemodializa i dializa otrzewnowa), ze szczególnym uwzględnieniem:

- wpływu dializy (w tym rodzaju dializatora) na stężenie PENK,
- korelacji PENK z klasycznymi wskaźnikami filtracji kłębuszkowej oraz danymi klinicznymi,
- potencjalnych ograniczeń diagnostycznych w zastosowaniu biomarkera w populacji ze schyłkową niewydolnością nerek.

Do badania będącego tematem pracy oryginalnej włączono 88 pacjentów dializowanych (66 hemodializowanych, 22 dializowanych otrzewnowo), spełniających jasno określone kryteria włączenia. PENK A oznaczano metodą ELISA zgodnie z wytycznymi producenta, a dane analizowano statystycznie (m.in. za pomocą testów nieparametrycznych, korelacji Spearmana).

Równolegle, artykuł przeglądowy zawarty w rozprawie dostarcza szerokiego kontekstu klinicznego i biologicznego, przedstawiając dane z badań translacyjnych, eksperymentalnych i wieloośrodkowych walidacji PENK. Autorka zestawia rolę PENK z ograniczeniami tradycyjnych markerów (kreatynina, cystatyna C), omawia mechanizmy działania (m.in. powiązania z układem opiodowym) oraz wskazuje na wyzwania wdrożeniowe, takie jak brak standaryzacji oznaczeń czy zmienność populacyjna.

2.4. Wyniki, dyskusja i wnioski

Wyniki badania oryginalnego jasno wykazują, że PENK nie koreluje z klasycznymi markerami czynności nerek (takimi jak kreatynina, mocznik, diureza resztkowa) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Co więcej, poziom PENK wzrastał po hemodializie, co może świadczyć o braku jego skutecznego usuwania przez błony dializacyjne, być może w związku z jego wiązaniem z albuminą.



Autorka prezentuje wyniki w sposób przejrzysty, z odpowiednią analizą statystyczną i interpretuje je w kontekście aktualnej wiedzy nefrologicznej. Dyskusja jest szczególnie wartościowa — uwzględnia dane z przeglądów systematycznych i badań eksperymentalnych, porównując przydatność PENK w ostrych i przewlekłych chorobach nerek.

Wnioski są trafne i dobrze uzasadnione: choć PENK wykazuje wysoką czułość w diagnostyce AKI i wcześniejszych stadiach PChN, jego użyteczność w schyłkowej niewydolności nerek jest ograniczona. Badanie dowodzi potrzeby ostrożnej interpretacji stężeń PENK u pacjentów dializowanych i wskazuje na potrzebę dalszej walidacji tego biomarkera w kontekście terapii nerkozastępczej.

2.5. Wykorzystana literatura

Rozprawa opiera się na solidnym przeglądzie piśmiennictwa z zakresu nefrologii, biomarkerów, fizjologii peptydów opioidowych oraz zastosowania PENK A w różnych stanach klinicznych (w tym niewydolności serca i sepsie). Cytowane źródła są aktualne, reprezentują literaturę międzynarodową, a ich dobór świadczy o dobrej orientacji autorki w badanym obszarze. W pracy przywołano zarówno historyczne jak i najnowsze badania oryginalne z zakresu prowadzonych badań opublikowane w czasopismach o wysokim wskaźniku wpływu. Bibliografia została poprawnie skomponowana i spełnia standardy akademickie.

2.6. Pytania problemowe

Po zapoznaniu się z dysertacją mam trzy pytania szczegółowe do Doktorantki, o odpowiedź na które proszę podczas publicznej obrony:

1. Czy warto byłoby uzupełnić wiedzę o analizie oznaczeń PENK w dializacie lub moczu osób dializowanych i co mogłyby one wniesić?
2. Jakie zmienne mogły działać jako czynniki zakłócające w pracy oryginalnej i jak je kontrolowano?
3. Jakie kierunki dalszych badań uważa Pani za najbardziej obiecujące w kontekście walidacji PENK jako biomarkera?



3. WNIOSKI I KONKLUZJA KOŃCOWA

Przedłożona mi do recenzji **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) tj.:**

- stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest ocena roli proenkefaliny w PChN nerek ze szczególnym uwzględnieniem populacji osób ze schyłkową niewydolnością nerek
- wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne
- potwierdza umiejętność lek. Wiktorii Grycuk samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy należy zaliczyć:

- oryginalność – rozprawa jako pierwsza w sposób systematyczny analizuje poziomy PENK A u pacjentów ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek leczonych dializoterapią, co stanowi nowatorski wkład w badania nad biomarkerami funkcji nerek;
- znaczenie praktyczne i kliniczne – wyniki pracy mają potencjalne implikacje dla codziennej praktyki nefrologicznej, podważając powszechne założenia dotyczące użyteczności PENK A jako markera przesączania kłębuszkowego;
- wysoki poziom merytoryczny i edytorski – praca napisana jest przejrzystie i logicznie
- publikacja wyników w uznanych czasopismach naukowych – w tym w *International Journal of Molecular Sciences* (IF 5.6) oraz *Journal of Nephrology* (IF 2.0), co potwierdza wartość naukową przedstawionych wyników.

Reasumując, rozprawa doktorska autorstwa lek. Wiktorii Grycuk pt.: „Proenkefalina w przewlekłej chorobie nerek” jest pracą dojrzałą naukowo, aktualną tematycznie i wartościową poznawczo i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Na tej podstawie wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie rozprawy do publicznej obrony oraz nadanie autorce stopnia naukowego doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.