

Białystok, 17.07.2025 r.

Dr hab. n. med. Łukasz Kuźma

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne,

lek. Wiktorii Grycuk,

pt.: „Proenkefalina w przewlekłej chorobie nerek”

przygotowanej pod opieką promotorską Pani prof. dr hab. n. med. Jolanty Małyszko,
oraz promotora pomocniczego dr n. med. Zuzanny Jakubowskiej,

PODSTAWA OCENY PRACY

Oceny rozprawy doktorskiej dokonano na podstawie załączonych publikacji, które stanowią spójny cykl prac poświęconych proenkefalinie jako biomarkerowi funkcji i uszkodzenia nerek w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Prace te zostały osadzone w szerokim kontekście teoretycznym, obejmującym przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat biomarkerów nerkowych oraz znaczenia klinicznego proenkefaliny, jak również uzasadnienie połączenia ich w cykl publikacyjny. Rozprawa została przygotowana zgodnie z obowiązującą strukturą dla rozpraw doktorskich w formule cyklu publikacyjnego. Obejmuje streszczenia w dwóch językach, wprowadzenie, cele badawcze, szczegółowy opis metodologii, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo, a także wymaganą dokumentację formalną — w tym opinię Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Publikacje składają się na przedmiotowy cykl artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych:

1. Wiktoria Grycuk, Zuzanna Jakubowska, Jolanta Małyszko

"Proenkephalin Levels and Its Determinants in Patients with End-Stage Kidney Disease Treated with Hemodialysis and Peritoneal Dialysis"

International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(20):15015.

DOI: 10.3390/ijms242015015

2. Wiktoria Grycuk, Zuzanna Jakubowska, Jolanta Małyszko

"Proenkephalin (PENK): a functional biomarker in chronic kidney diseases – hope or just a new bystander?"

Journal of Nephrology, accepted 28 February 2025.

DOI: 10.1007/s40620-025-02268-8

PRZEDMIOT ROZPRAWY

Przedmiotem rozprawy jest ocena wartości diagnostycznej proenkefaliny jako biomarkera czynności i uszkodzenia nerek w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze szczególnym uwzględnieniem chorych w schyłkowym stadium niewydolności nerek leczonych dializą. Doktorantka koncentruje się na analizie potencjału proenkefaliny jako wskaźnika odzwierciedlającego przesączanie kłębuszkowe (GFR) oraz jej roli jako markera predykcyjnego niekorzystnych wyników klinicznych, znanej głównie z badań w ostrym uszkodzeniu nerek (AKI).

Szczegółowymi celami pracy były:

1. Ocena stężenia proenkefaliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą (HD) i dializą otrzewnową (PD), a także analiza potencjalnych korelacji z wybranymi parametrami biochemicznymi i klinicznymi;
2. Zbadanie wpływu procedury hemodializy oraz rodzaju stosowanego dializatora na poziom proenkefaliny;
3. Dokonanie przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego proenkefaliny jako biomarkera funkcji nerek oraz jej przydatności diagnostycznej w ostrym i przewlekłym uszkodzeniu nerek (AKI i CKD).

OCENA ROZPRAWY

Doktorantka, lek. Wiktoria Grycuk, była pierwszym autorem obu publikacji, a jej udział w ich przygotowaniu przekraczał 50%. W przypadku pracy oryginalnej obejmował on: współtworzenie koncepcji pracy, pozyskanie środków na realizację badań, opracowanie metodyki, gromadzenie materiału do badań oraz danych do analizy statystycznej, opracowanie statystyczne wyników, ich interpretację, a także współudział w pisaniu wszystkich części manuskryptu i przygotowaniu jego ostatecznej wersji. W pracy przeglądowej doktorantka przeprowadziła przegląd piśmiennictwa, współtworzyła koncepcję pracy, uczestniczyła w pisaniu wszystkich części publikacji oraz w przygotowaniu jej ostatecznej wersji. Zakres prac oraz współautorstwo doktorantki zostały jednoznacznie potwierdzone przez pozostałych autorów obu publikacji w załączonych oświadczeniach. Publikacje te uzyskały łącznie Impact Factor: 7.6 oraz sumaryczną punktację MEiN: 240.

W przeprowadzonych badaniach zastosowano adekwatne metody i narzędzia badawcze, dostosowane do specyfiki zagadnień klinicznych i populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W szczególności wykorzystano oznaczenia biochemiczne oraz analizę statystyczną danych klinicznych i laboratoryjnych, pozyskanych w ramach obserwacji pacjentów poddawanych hemodializie i dializie otrzewnowej.

W badaniu własnym Doktorantka oceniła stężenie proenkefaliny u pacjentów z ESKD leczonych hemodializą (HD) oraz dializą otrzewnową (PD). Nie stwierdziła istotnej korelacji pomiędzy stężeniem proenkefaliny a tradycyjnymi wskaźnikami czynności nerek, takimi jak eGFR, stężenie kreatyniny czy mocznika, co sugeruje ograniczoną przydatność tego biomarkera w tej populacji klinicznej. Co więcej, wykazano, że sesja hemodializy powoduje istotny wzrost stężenia proenkefaliny w osoczu, co może być wynikiem jej kumulacji wskutek ograniczonej zdolności usuwania przez błony dializacyjne. Stwierdzono również wyższe stężenia proenkefaliny u pacjentów dializowanych przy użyciu dializatorów typu low-flux w porównaniu z grupą high-flux, co potwierdza hipotezę o nieskutecznym klirensie tej cząsteczki przez błony o niskiej przepuszczalności.

Wyniki te wskazują, że proenkefalina nie spełnia kryteriów biomarkera funkcji nerek u pacjentów w schyłkowej chorobie nerek. Tym samym, chociaż PENK pozostaje obiecującym wskaźnikiem w ostrych stanach klinicznych, jej zastosowanie u pacjentów dializowanych wymaga ostrożności i dalszej walidacji. Badanie to stanowi pierwszą próbę oceny stężenia proenkefaliny u pacjentów z ESKD w Polsce, a uzyskane wyniki rzucają nowe światło na ograniczenia tego biomarkera w specyficznej populacji nefrologicznej.

W mojej opinii praca wypełnia istotną lukę w literaturze, dostarczając pierwszych danych na temat stężenia proenkefaliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych terapii nerkozastępczej, zarówno hemodializie, jak i dializie otrzewnowej. Podczas gdy wcześniejsze badania oceniające wartość PENK jako biomarkera koncentrowały się niemal wyłącznie na pacjentach z zachowaną lub tylko częściowo upośledzoną funkcją nerek (AKI, wczesne stadia CKD), populacja ESKD pozostawała dotąd poza zakresem analiz, mimo że stanowi grupę klinicznie szczególnie narażoną na dynamiczne pogorszenie stanu zdrowia. Wyniki badania wykazały brak korelacji pomiędzy stężeniem PENK a klasycznymi wskaźnikami funkcji nerek (eGFR, kreatynina, mocznik, diureza resztkowa) oraz markerami niewydolności serca, co podważa jego użyteczność diagnostyczną w tej populacji. Dodatkowo, istotny wzrost stężenia PENK po sesji HD – szczególnie przy zastosowaniu dializatorów typu low-flux – może sugerować brak efektywnego usuwania tej cząsteczki przez błony dializacyjne. Tym samym praca wnosi nową wiedzę, falsyfikując założenie o potencjalnej uniwersalności PENK jako markera filtracji kłębuszkowej i wskazuje na konieczność ostrożnej interpretacji jego stężeń w schyłkowej niewydolności nerek.

Biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter przeprowadzonych badań oraz nowatorskie ujęcie zagadnienia, uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy na temat potencjalnych zastosowań proenkefaliny w populacji pacjentów z ESKD. Wyniki te mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych, pogłębionych analiz zmierzających do lepszego zrozumienia roli biologicznej proenkefaliny w kontekście niewydolności nerek oraz procesów systemowych towarzyszących terapii nerkozastępczej. W tym świetle uprzejmie pozwalam sobie sformułować kilka pytań i sugestii badawczych:

- 1. Czy w świetle zaprezentowanych wyników widzi Pani potencjał do kontynuacji badań nad proenkefaliną jako biomarkerem procesów pozanerkowych — takich jak stres oksydacyjny, stan zapalny czy aktywacja neurohormonalna — również w grupie pacjentów dializowanych?*
- 2. Czy w przeprowadzonej analizie uwzględniono potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za obserwowaną akumulację proenkefaliny u pacjentów dializowanych, takie jak zwiększona synteza endogenna w odpowiedzi na stres metaboliczny lub zmieniona hemodynamika zabiegu dializy?*
- 3. W kontekście dalszych badań zasadne wydaje się rozważenie, czy brak zaobserwowanej korelacji między stężeniem proenkefaliny a parametrami funkcji nerek (np. eGFR: mediana 5 ml/min/1,73 m²; IQR 4–7) nie wynika z ograniczonej zmienności tych parametrów w badanej populacji z ESKD. W tym kontekście warto byłoby rozważyć wykonanie analizy mocy statystycznej lub analizy wrażliwości, które pozwoliłyby określić, jakiego rodzaju zmienność i wielkość próby byłyby wymagane do wiarygodnej oceny potencjalnych zależności między PENK a czynnością nerek w tej populacji klinicznej.*

PODSUMOWANIE

Podsumowując, Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej oraz pogłębioną wiedzą teoretyczną w zakresie tematyki objętej rozprawą. 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), w związku z czym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Wiktorii Grycuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Praca dowodzi bardzo dobrego przygotowania merytorycznego Doktorantki w dziedzinie odpowiadającej przedmiotowi badań, jak również świadczy o umiejętności planowania i prowadzenia badań naukowych oraz krytycznej analizy i interpretacji wyników. Mając na uwadze wysoką jakość merytoryczną rozprawy, nowatorski charakter oraz oryginalność podejmowanej problematyki wnoszę o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.