

Streszczenie w języku polskim

Proenkefalina w przewlekłej chorobie nerek

Badania nad użytecznością kliniczną nowych biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek (ang. *acute kidney injury*, AKI) pozwoliły na zidentyfikowanie proenkefaliny 119-159 (proenkefalina, PENK), która zyskała w ostatnich latach duże zainteresowanie jako potencjalny wskaźnik funkcji nerek oraz biomarker predykcyjny wystąpienia AKI. W takich populacjach, jak pacjenci z sepsą, czy z ostrą niewydolnością serca wykazywała ona przewagę nad tradycyjnie używanymi metodami opartymi na ocenie stężenia kreatyniny w surowicy (ang. *serum creatinine*, SCr).

Proenkefalina, wraz z innymi przedstawicielami rodziny enkefalin, należy do układu endogennych peptydów opioidowych, które za pośrednictwem receptorów opioidowych pełnią liczne funkcje w układzie nerwowym i tkankach obwodowych. Proenkefalina wykazuje największe powinowactwo do receptorów delta, których najwyższa ekspresja tkankowa stwierdzana jest w nerkach. Rola enkefalin w nerkach nie została do tej pory jednoznacznie wyjaśniona, sugeruje się jednak ich potencjalny efekt nasilający diurezę i natriurezę w efekcie bezpośredniej aktywacji receptorów lub hamowania wydzielania hormonu antydiuretycznego. Uważa się, że ze względu na małą masę cząsteczkową proenkefalina, ulega swobodnemu przesączaniu kłębuszkowemu. W przeciwieństwie do enkefalin, cechuje się długim okresem półtrwania i stabilnością po pobraniu. Te własności, jak również brak dotychczas znanych pozanerkowych mechanizmów usuwania proenkefaliny, uczyniły z niej obiecujący marker odzwierciedlający wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR). Badania potwierdzają odwrotną korelację stężenia proenkefaliny ze zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego, zarówno w populacji pacjentów ze stabilną czynnością nerek, jak i w przypadku AKI. Dostępne dane wskazują na możliwą zależność między proenkefaliną a ryzykiem wystąpienia oraz stopniem ciężkości AKI. Proenkefalina może mieć również wartość rokowniczą w przewidywaniu ryzyka wystąpienia niekorzystnych wyników klinicznych w populacji pacjentów z AKI, takich jak konieczność leczenia nerkozastępczego, utrzymująca się dysfunkcja nerek i śmiertelność. Wzrost stężenia proenkefaliny u pacjentów z uszkodzeniem nerek może być tłumaczony zmniejszeniem klirensu lub wtórnym do uszkodzenia zwiększeniem produkcji enkefalin, bądź występowaniem obu tych mechanizmów jednocześnie.

Zwraca uwagę fakt, że dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na roli proenkefaliny jako biomarkera funkcjonalnego i predykcyjnego u pacjentów z wyjściowo

zachowaną funkcją nerek. Tymczasem populacja chorych z przewlekłą chorobą nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) cechuje się istotnie zwiększonym ryzykiem gwałtownego pogorszenia czynności nerek, co podkreśla potrzebę walidacji biomarkera również w tej grupie pacjentów. Brakuje badań oceniających, w jaki sposób schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage kidney disease*, ESKD) wpływa na stężenie proenkefaliny oraz czy cząsteczka ta podlega eliminacji podczas terapii nerkozastępczej.

Rozprawę stanowi cykl publikacji, których celem była ocena wartości diagnostycznej proenkefaliny jako biomarkera funkcji nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej dializoterapii.

W pracy oryginalnej („*Proenkephalin Levels and Its Determinants in Patients with End-Stage Kidney Disease Treated with Hemodialysis and Peritoneal Dialysis*”) po raz pierwszy oceniano stężenie proenkefaliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością leczonych metodą hemodializ i dializ otrzewnowych. W badaniu poszukiwano potencjalnych korelacji pomiędzy stężeniem proenkefaliny a wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi oraz oceniano wpływ hemodializoterapii na zmianę stężenia biomarkera we krwi. Co istotne, w analizowanej grupie pacjentów nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem proenkefaliny a takimi parametrami, jak stężenie kreatyniny, mocznika czy wielkość diurezy resztkowej. Ponadto zaobserwowano, że stężenia proenkefaliny były istotnie niższe przed hemodializą niż po jej zakończeniu, co może sugerować, że proenkefalina nie jest skutecznie usuwana przez błony dializacyjne, a wzrost jej stężenia po dializie może wynikać z eliminacji płynów w trakcie zabiegu przewyższającą eliminację samego peptydu. Jest to zgodne z obserwacją, że wyższe stężenia proenkefaliny stwierdzane były u pacjentów dializowanych z wykorzystaniem dializatorów typu low-flux, które cechują się ograniczoną zdolnością do usuwania substancji o średniej masie cząsteczkowej. Wyniki badania zasługują na uwagę, ponieważ budzą wątpliwości dotyczące przydatności proenkefaliny jako funkcjonalnego biomarkera w AKI. W kontekście częstej konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej w AKI, możliwość wiarygodnego monitorowania funkcji nerek stanowi nieodłączny element terapii.

W artykule przeglądowym („*Proenkephalin (PENK): a functional biomarker in chronic kidney diseases – hope or just a new bystander?*”) podsumowano dotychczasową wiedzę na temat proenkefaliny jako biomarkera funkcji nerek oraz markera predykcyjnego AKI u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, z różnego stopnia zaburzeniem funkcji nerek.

Uwzględniono również dostępne dane dotyczące zastosowania proenkefaliny w kontekście terapii nerkozastępczej. Przegląd literatury wskazuje, że wartość diagnostyczna proenkefaliny może być ograniczona w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza w aspekcie identyfikacji osób zagrożonych rozwojem AKI. Ponadto w artykule zwrócono uwagę na niespójność dotychczasowych wyników badań dotyczących wpływu dializoterapii na stężenie peptydów opioidowych i podkreślono potrzebę większej ilości danych.

Podsumowując, obecnie dostępne dane mogą podważać przydatność proenkefaliny jako markera funkcjonalnego czynności nerek w CKD i ESKD, zwłaszcza u pacjentów leczonych metodą hemodializ. Konieczne są dalsze badania w celu oceny przydatności proenkefaliny jako wskaźnika dysfunkcji nerek w różnych populacjach klinicznych, w tym u pacjentów poddawanych dializoterapii oraz obciążonych chorobami towarzyszącymi. Przyszłe badania powinny również określić mechanizmy usuwania proenkefaliny przez nerki oraz błony dializacyjne.