



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Adres :
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (0-61) 869-12-85, 869-16-12

fax. (0-61) 869-15-72

e-mail: dermatologia@spsk2.pl

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/15959/2023_P
Data:2023-09-13

WOW
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
M. Podchorąża Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podchorąża-Okołów

OCENA

Rozprawy Doktorskiej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	14 -09- 2023
L. dz. RN-BM/	1603

Cykl publikacji powiązanych tematycznie.

lekarz Kamila Wala-Zielińska

pt.: „Badania nad neuroprzekaznikami w patogenezie
swiądu mocznicowego.”

CYKL PRAC STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ:

1. Wala Kamila, Szepietowski Jacek C.:

Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review,

Pharmaceuticals, 2022, vol. 15, nr 8, art.934, D01:10.3390/ph15080934

IF: 5,215

Punktacja Ministerialna: 100

2. Wala-Zielińska Kamila, Swierczyńska-Mróż Karolina, Krajewski Piotr K, Nowicka-Suszko Danuta, Krajewska Magdalena, Szepietowski Jacek C.:

Elevated level of serum neurotrophin-4, but not of brain-derived neurotrophic factor, in patients with chronic kidney disease-associated pruritus,

Journal of Clinical Medicine, 2022, vol. 11, nr 21, art.6292, DOI: 10.3390/jcm11216292

IF: 4,964

Punktacja Ministerialna: 140

3. Wala-Zielińska Kamila, Swierczyńska-Mróż Karolina, Krajewski Piotr K, Nowicka-Suszko Danuta, Krajewska Magdalena, Szepietowski Jacek C.:

Endogenous opioid imbalance as a potential factor involved in the pathogenesis of chronic kidney disease-associated pruritus in dialysis patients,

Journal of Clinical Medicine, 2023, vol. 12, nr 7, art.2474, D01:10.3390/jcml2072474

IF: 4,964

Punktacja Ministerialna: 140

Sumaryczny IF: 15,143

Sumaryczna Punktacja Ministerialna: 380 punktów

Świąd jest bardzo przykrym odczuciem. Świąd przewlekły trwa dłużej niż 6 tygodni. Świąd powoduje ciągłą potrzebę drapania.

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Forum Badań Świądu (IFSI) ze względu na etiologię wyróżniamy sześć kategorii świądu, w tym świąd układowy.

Do chorób układowych, którym może towarzyszyć świąd przewlekły należą m.in. choroby nerek. Świąd mocznicowy występuje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Świąd mocznicowy zależy od stopnia zaawansowania choroby i wzrasta wraz z pogorszeniem funkcji nerek.

U chorych hemodializowanych częstość występowania świądu w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego wynosi ok. 40%. W piśmiennictwie pojawiają się liczne hipotezy dotyczące patogenezы świądu mocznicowego, jednak etiologia wciąż pozostaje niejasna.

Do czynników etiopatogenetycznych mogących przyczynić się do wystąpienia świądu należą zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, nagromadzenie toksyn mocznicowych, kseroza, a także dysfunkcje układu immunologicznego oraz neurologicznego. Podkreśla się rolę zaburzonej interakcji między skórą a obwodowym układem nerwowym. Ważnym czynnikiem etiologicznym świądu mocznicowego może być dysfunkcja prawidłowego przewodnictwa impulsów nerwowych wywołana działaniem neurotransmiterów, takich jak neurotrofiny oraz endogenne opioidy.

Skuteczna terapia świądu mocznicowego jest niezwykle istotna i trudna.

Metody terapeutyczne obejmują m.in. fototerapię UVB oraz leczenie miejscowe z zastosowaniem kapsaicyny, mocznika 10% czy takrolimusu.

Doustne leki przeciwhistaminowe powszechnie stosowane w leczeniu świądu nie przynoszą istotnej poprawy. Pregabalina, gabapentyna i sertralina wykazują skuteczność w redukcji

świądu, jednak ogólnoustrojowe działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, utrata równowagi czy zmęczenie, ograniczają ich zastosowanie.

W związku z tym możliwości leczenia świądu mocznicowego są nadal niewystarczające i część pacjentów nie uzyskuje optymalnej poprawy.

Podjęcie przez Doktorantkę badań, ocenianych jako rozprawa doktorska, uważam za bardzo ważne z punktu widzenia postępu wiedzy na temat znaczenia badań nad etiopatogeneza i terapia świądu w przewlekłych dermatozach. Badania te mają także znaczenie praktyczne dla dermatologów, otrzymujących dodatkowe możliwości wykorzystania wyników tych obserwacji do monitorowania klinicznego przewlekle chorych na nerki.

W publikacjach, szczególnie polskich, mało jest doniesień naukowych na ten temat, dlatego pozytywnie oceniam podjęcie tematu badań.

Celem badań , których wyniki przedstawiono do oceny był przegląd aktualnie stosowanych metod leczenia świądu mocznicowego, w tym ocena zastosowania agonisty kappa-opioidowego - difelikefaliny u pacjentów dializowanych oraz poszukiwanie nowych czynników patogenetycznych świądu mocznicowego koncentrując się na ocenie stężenia wybranych neuroprzekaźników w surowicy pacjentów dializowanych.

Doktorantka wyróżniła następujące cele szczegółowe:

1. Ocena stężenia neurotrofin (NT-4 oraz BDNF) w surowicy pacjentów dializowanych
2. Zbadanie stężenia poszczególnych składowych układu opioidowego (met-enkefaliny, leu-enkefaliny, dynorfiny A oraz beta-endorfiny) u pacjentów dializowanych
3. Analiza różnicy stężeń neuroprzekaźników między poszczególnymi grupami oraz zbadanie korelacji stężenia badanych substancji z nasileniem świądu i jakością życia pacjentów.
4. Dokonanie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego efektywności oraz bezpieczeństwa zastosowania difelikefaliny u pacjentów dializowanych cierpiących z powodu przewlekłego świądu.

Doktorantka dla realizacji celu pracy, wykorzystwała następujący materiał i metody.

Pierwszą pracą spośród cyklu pt: **Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review**, jest przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący zastosowania nowego agonisty receptora kappa-opioidowego - difelikefaliny w leczeniu świądu mocznicowego u pacjentów dializowanych. Przeglądu dokonano zgodnie z wytycznymi protokołu PRISMA w maju 2022r. Bazy danych takie jak PubMed, ScienceDirect i Scholar Google zostały przeszukane pod kątem odpowiednich artykułów przy użyciu kombinacji słów kluczowych: „difelikefalina” lub „CR845” oraz „świąd” lub „przewlekła choroba nerek” lub „hemodializa”. Kryteria wykluczenia obejmowały wszystkie rodzaje publikacji z wyjątkiem prac badawczych (np. recenzje, listy) i artykuły w języku innym niż angielski.

Do analizy włączono oryginalne artykuły pełnotekstowe dotyczące zastosowania difelikefaliny w leczeniu świądu u pacjentów dializowanych.

W badaniach będących podstawą drugiej publikacji pt.: **Elevated level of serum neurotrophin-4, but not of brain-derived neurotrophic factor, in patients with chronic kidney disease-associated pruritus**, i trzeciej publikacji cyklu pt.: **Endogenous opioid imbalance as a potential factor involved in the pathogenesis of chronic kidney disease-associated pruritus in dialysis patients**, oceniono stężenie neurotrofin oraz endogennych opioidów w surowicy pacjentów dializowanych. Badania prowadzono w latach 2020-2023. Do badania zakwalifikowano pacjentów powyżej 18 roku życia poddawanych hemodializie 2 lub 3 razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące, którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia obejmowały: leczenie przeciwświądowe, zaburzenia psychiczne oraz inne choroby towarzyszące, które mogą powodować świąd. Ostatecznie do badań włączono grupę liczącą 126 pacjentów przewlekle hemodializowanych, z których prawie połowa (62 pacjentów) cierpiała na świąd skóry. Grupę kontrolną w badaniach oceniających stężenie endogennych opioidów stanowiło 50 zdrowych osób. Od wszystkich pacjentów zostały zebrane dane demograficzne oraz kliniczne (płeć, wiek, przyczyna niewydolności nerek, czas trwania hemodializy oraz rodzaj dostępu naczyniowego). Następnie, tuż przed dializoterapią, od każdego pacjenta została pobrana próbka krwi (9ml), którą następnie odwirowano, a surowicę przechowywano w -80°C do czasu wykonania dalszych badań. Stężenie neuroprzekazników oceniono metodą ELISA zgodnie z protokołem producenta. W badaniach wykorzystano komercyjnie dostępne zestawy do oznaczania NT-4 (Nori® Humani Neurotrophin 4 ELISA Kit, GR111502, Genorise Scientific, Inc.,

Pensylwania, PA, USA), BDNF (Nori® Humań BDNF ELISA, GR111085, Genorise Scientific, Inc., Pensylwania, Pensylwania, USA), met-enkefalin (Met-Enkephalin ELISA Kit, BMA BIOMEDICALS, Augst, Switzerland), leu-enkefalin (Leu-Enkephalin EIA Kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, USA), dynorfiny A (RayBio® Humań Dynorphin A ELISA Kit, Ray Biotech, Inc., Peachtree Corners, GA, USA) oraz beta-endorfiny (Nori® Humań beta-endorphin ELISA Kit, GR111460-1, Genorise Scientific, Inc., Pennsylvania, PA, USA). Absorbancję mierzono przy użyciu wielopłytkowego czytnika EPOCH (BioTEK® Instruments, Inc., Winooski, VT, USA) przy długości fali 450 nm.

Nasilenie świądu (największe nasilenie świądu w ciągu ostatnich trzech dni w skali od 0 do 10 punktów) oceniano za pomocą skali numerycznej (NRS). W zależności od wyników nasilenie świądu podzielono na łagodne (< 3 punkty), umiarkowane (>3-7 punktów), ciężkie (> 7-9 punktów) i bardzo ciężkie (>9 punktów). Ponadto, pacjenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariusza jakości życia specyficznego dla świądu (ItchyQoL), który ocenia jakość życia u pacjentów ze świądem biorąc pod uwagę 3 domeny: objawy, funkcje i emocje. Kwestionariusz ten składa się z 22 pozycji, każda punktowana od 1 do 5 punktów. Pacjenci z UP wypełnili też kwestionariusz UP-Dial, który został stworzony do oceny nasilenia świądu i jego wpływu na jakość życia pacjentów dializowanych. Następnie, przeanalizowano różnicę stężeń neuroprzekazników między poszczególnymi grupami oraz zbadano korelację stężenia badanych substancji z nasileniem świądu i jakością życia pacjentów.

Do analizy statystycznej wykorzystano oprogramowanie IBM SPSS Statistics v. 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Wszystkie dane przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe SD). $P < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Doktorantka na podstawie badań i doświadczeń zawartych w wyżej omówionych publikacjach dokonała podsumowania wyników.

W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów dializowanych wykazano, że pacjenci ze świądem mają istotnie wyższe stężenie NT-4 w porównaniu do grupy bez świądu (224.4 ± 128.8 pg/mL vs. 159.1 ± 90.0 pg/mL, $p=0.003$). Stężenie BDNF w surowicy w grupie ze świądem wynosiło 55.3 ± 66.0 pg/ml, natomiast w grupie bez świądu 64.2 ± 62.7 pg/ml. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

W kolejnym etapie pracy badawczej wykazano istotnie niższe stężenie beta-endorfiny w grupie pacjentów dializowanych ze świądem (216.25 ± 171.21 pg/mL) w porównaniu z

pacjentami bez świądu (344.84 ± 268.3 pg/mL, $p=0.005$) oraz grupą kontrolną (658.51 ± 377.66 pg/mL, $p<0.001$). Stężenie dynorfiny A u pacjentów dializowanych wyniosło odpowiednio 3.32 ± 3.95 ng/ml w grupie ze świądem oraz 4.62 ± 3.87 ng/ml w grupie bez świądu i było istotnie niższe w porównaniu do grupy kontrolnej - 8.1 ± 6.2 ng/ml ($p<0.001$). Ponadto, zaobserwowano istotnie niższy stosunek stężenia beta-endorfiny do stężenia dynorfiny A w grupie pacjentów ze świądem w porównaniu z pacjentami bez świądu i grupą kontrolną ($p=0.005$). Wykazano też wyższe stężenie met-enkefaliny w grupie chorych ze świądem w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0.009$).

Średnie maksymalne nasilenie świądu zgłaszane przed pacjentów wynosiło 4.9 ± 2.2 punktów w NRS. Świąd w stopniu co najmniej umiarkowanym występował u 46 (74.2%) pacjentów. Jakość życia pacjentów ze świądem została oceniona na 14.2 ± 9.8 punktów według kwestionariusza UP-Dial oraz 36.7 ± 13.7 według kwestionariusza ItchyQoL. Stężenia badanych opioidów oraz neurotrofin nie korelowały z nasileniem świądu ani jakością życia pacjentów.

Analizowane w przeglądzie systematycznym badania kliniczne wykazały, że difelikefalina stosowana w dawce 0.5 μg/kg przez 8-12 tygodni skutecznie zmniejsza świąd u pacjentów dializowanych z redukcją średnio o $3.65 - 3.8$ punktów w skali NRS. Zmniejszenie nasilenia świądu o minimum 3 punkty w skali NRS uzyskano u 49.1 - 64% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, a o 4 punkty u 40.5 - 51% badanych. Odnotowano również poprawę jakości życia ocenianej na podstawie m.in. skali Skindex oraz 5-D itch scale. Po zastosowaniu placebo lub difelikefaliny w innych dawkach (0.25 , 1 lub 1.5 μg/kg) obserwowano niniejszą redukcję świądu. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane były łagodne i obejmowały nudności, wymioty, zawroty głowy i biegunkę.

Zgoda Komisji Bioetycznej.

Projekt pracy doktorskiej opartej na poniższych publikacjach został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu - Nr KB 253/2023.

Doktorantka na podstawie swoich badań przedstawiła następujące 4 wnioski:

- Neurotrofina 4 może odgrywać istotną rolę w patogenezie świądu u pacjentów
- Zaburzenia równowagi między stężeniami poszczególnych składowych układu opioidowego mogą przyczyniać się do występowania świądu oraz modulować odczucie świądu u pacjentów dializowanych.
- Difelikefalina, ze względu na udowodnioną skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, stanowi jedną z podstawowych metod leczenia przewlekłego świądu u pacjentów dializowanych.
- Konieczne są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania difelikefaliny, a także w celu poszukiwania nowych substancji terapeutycznych, które poprzez hamowanie szlaków działania niektórych neurotransmiterów, mogłyby skutecznie zredukować przewlekły świąd u pacjentów dializowanych.

Podsumowanie.

Wartość naukowa opublikowanych prac, które są podstawą rozprawy doktorskiej została już potwierdzona pozytywnymi ocenami recenzentów odpowiednich czasopism.

Sumaryczny wskaźnik oddziaływania **Impact Factor** publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi **15,143**, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 380 punktów.

Rozprawa doktorska składa się z następujących rozdziałów: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, streszczenie w języku polskim, wprowadzenie, założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, opinia Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów.

Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji.

Stwierdzam, że przedstawione do oceny jako praca doktorska i powyżej omówione publikacje są jednorodne tematycznie oraz stanowią spójny cykl mogący być podstawą rozprawy doktorskiej.

Udział doktorantki w powstawaniu prac był znaczący, co podkreśla fakt bycia przez nią pierwszym autorem wszystkich publikacji.


O prawidłowości metodyki oraz wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy fakt akceptacji do publikacji w renomowanych w środowisku dermatologicznym czasopismach.

Rozprawa doktorska lek. Kamili Wala -Zielińskiej

pt.: „Badania nad neuroprzebiegami w patogenezie świądu mocznicowego.”

„ Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U.2018 poz. 1668)”

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, o dopuszczenie lek. Kamili Wala Zielińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii

prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski
Prof. zw. dr hab. Zygmunt Adamski

Poznań, 04 września 2023 r.

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
tel. 061 869 12 85, fax 061 869 15 72
NIP 777-00-03-104, REGON 000288811